

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**

**Ricardo Oliveira Monteiro Lopes**

**Aspirina: aspectos culturais, históricos e científicos**

Trabalho de Conclusão de Curso em Ensino de Química apresentada ao Instituto de Química da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Licenciada(o) em Química.

**Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Maria Márcia Murta**

**2.º/2011**

## *Epígrafe*

"Pasma sempre quando acabo qualquer coisa. Pasma e desolo-me. O meu instinto de perfeição deveria inibir-me de acabar; deveria inibir-me até de dar começo. Mas distraio-me e faço. O que consigo é um produto, em mim, não de uma aplicação de vontade, mas de uma cedência dela. Começo porque tenho força para pensar; acabo porque não tenho alma para suspender."

*Fernando Pessoa*

## ***Agradecimentos***

A todos que ajudaram na realização deste trabalho, incentivando a alcançar o inatingível, me fazendo acreditar no sonho.

## *Sumário*

[Introdução](#)

[Revisão Bibliográfica](#)

[Metodologia](#)

[Resultados e Discussão](#)

[Considerações finais ou conclusões](#)

[Referências](#)

[Anexos](#)

## ***Resumo***

O ser humano ao longo de sua evolução sempre fez uso de vegetais para sua sobrevivência, tanto utilizando como abrigo, alimento e para cura de enfermidades. O desenvolvimento da escrita possibilitou a catalogação do conhecimento e sua difusão para gerações posteriores. Aspirina, ácido acetilsalicílico, ou simplesmente AAS, que tem sua origem na salicilina, substância formada do metabolismo do Salgueiro (*Salix alba*), também conhecido como Chorão, planta que cresce em terrenos úmidos e clima temperado. Esta planta de importância em um dos rituais judaicos chamado de festa das cabanas, ou Sukkot, tem seus ramos usados no mobiliário artesanal, na mitologia romana consagrada a deusa Juno e na China com significado de imortalidade, possui a capacidade de recuperar águas poluídas. Há relatos do uso da casca do Salgueiro nas civilizações antigas como Grécia, Suméria, Egito e Assíria. Acreditava-se que o chá da casca do Salgueiro era capaz de curar a malária, era utilizado para reduzir dor e febre. Aspirina é um nome comercial, criado pela empresa Bayer, de um dos fármacos mais vendidos no mundo, comumente usado para combater a febre, a dor e inflamações. A ação da Aspirina no organismo só foi elucidada muitas décadas após a sua síntese, contribuiu para o trabalho que foi agraciado com um prêmio Nobel que trata sobre a fisiopatologia da dor. A criação do AAS foi motivada em parte porque a sua precursora, salicilina, possuía um sabor desagradável e era bastante irritante ao estômago devido a sua elevada acidez. Com a produção em escala industrial deste fármaco, foi necessária a utilização de matéria prima alternativa a salicilina para que fosse possível atender a demanda de produção. Estima-se que desde o ano de sua comercialização em 1899 até 2010 cerca de 350 bilhões de comprimidos tenham sido produzidos. Teve destaque no cinema nacional com o filme *cinema, aspirinas e urubus* que recebeu 40 prêmios nacionais e internacionais. Este trabalho analisou como o tema Aspirina está presente nos livros didáticos e resultou na produção de uma cartilha que orienta sobre o tema.

**Palavras-chaves:** aspirina, ácido salicílico e medicamento.

## Introdução

Nenhum outro medicamento é tão conhecido e tão amplamente ingerido quanto a Aspirina<sup>®</sup>, só no Brasil, em 2009, cerca de 92 milhões de comprimidos foram ingeridos. Quando se fala em remédios imagina-se que eles foram simplesmente criados em laboratórios misturando-se líquidos coloridos feitos por homens de jaleco utilizando seus instrumentos exóticos. Todavia, grande parte dos medicamentos produzidos em escala industrial tem o seu berço nas plantas. A história deste fármaco não é diferente, entretanto nos dias de hoje devido a sua gigantesca produção foi necessário buscar outra matéria prima para a Aspirina<sup>®</sup> já que com a original não se conseguia atender a demanda de consumo.

O homem primitivo era nômade, extremamente dependente das plantas para se abrigar e se alimentar dos seus frutos e raízes. Com o passar do tempo aprendeu a diferenciar as plantas que serviam como alimento, que possuíam propriedades medicinais, propriedades alucinógenas e venenosas. Esta prática foi sendo transmitida através das gerações, tornando-se um saber popular, que é o conhecimento baseado no empirismo. A escrita possibilitou o acúmulo de mais conhecimento, e a possibilidade de maior difusão dos saberes. Nos dias de hoje observa-se este saber popular enraizado na cultura, é bem comum, em algum momento da vida, uma pessoa receber indicação do uso de alguma planta para tratar de patologia que o aflige, por exemplo, tomar chá de boldo para curar indisposição devido ao abuso do consumo de álcool.

Apesar de ser produzida em laboratório, a Aspirina<sup>®</sup>, foi obtida a partir da salicilína, substância que é extraída da casca do Salgueiro. As plantas são seres vivos estáticos e com isso levam desvantagem em alguns aspectos da sobrevivência. A evolução diz que a capacidade de se adaptar é a chave para a resistência da espécie. O fato de ser estático forçou estes seres a criar meios eficazes para defesa contra parasitas e do excesso de raios solares, também a necessidade de criar meios para atrair insetos facilitando sua polinização e com isso sua multiplicação e perpetuação. Estas substâncias são produzidas pela própria planta por meio do chamado metabolismo secundário. Muitos dos metabólitos secundários têm valor medicinal e dentre eles se encontra a salicilína.

Encontrada no mundo inteiro a árvore do Salgueiro de onde se extrai a salicilína, possui diversos tipos chegando a 400 diferentes. As mais comuns são o Salgueiro branco e o Salgueiro chorão. Crescem em climas temperados e frios e em solos úmidos. A árvore do

Salgueiro é mencionada em textos de povos antigos do oriente médio, Egito, Assíria e Suméria, além de ser citada no salmo 137 escrito em aproximadamente 586 a. C. o que evidencia a sua importância. O Salgueiro possui significado religioso para os judeus tendo participação na *Festa dos Tabernáculos*, uma das três maiores festas comemoradas pelos judeus. Seu simbolismo na China é de imortalidade, visto que o Salgueiro cresce sendo plantado normalmente ou de cabeça para baixo. No campo da medicina o grego Hipócrates, pai da medicina autor de 70 obras na área, no século V a. C. em uma de suas obras relata que a casca do Salgueiro aliviava dores e febres. O Salgueiro foi esquecido pela medicina científica, mas continuou sendo usado na medicina popular.

Em 1763 uma carta enviada por Edmund Stone, reverendo do Reino Unido, a Sir. Macclesfield, presidente da Royal Society, instituição incentivadora do conhecimento científico, colocou uma vez mais o salgueiro em evidência. Na carta relatava o uso de um pó branco extraído da casca do Salgueiro que foi administrado em pacientes tendo sua eficácia sido observada. O reverendo reparou que o gosto amargo da casca do Salgueiro era semelhante ao da Cinchona, planta utilizada para combater febres causadas pela malária, e com isso associou que talvez o Salgueiro pudesse ter ação semelhante. Edmund Stone se baseou na *Doutrina das Assinaturas*, filosofia que teve em Paracelsus um dos seus maiores expoentes. Nesta doutrina acreditava-se que a cura de enfermidades poderia vir da semelhança da cor do fruto, da forma das folhas e do formato da planta com órgãos ou partes do corpo.

Durante o século 19 outros personagens também contribuíram nas pesquisas com a casca do Salgueiro. Em 1826 dois químicos italianos Brugnatelli e Fontana tentaram isolar a substância ativa da casca do Salgueiro e, em 1828, Johann Buchner, enfim, conseguiu isolar a substância ativa da casca do salgueiro, de aspecto cristalino amarelado e sabor amargo. e a chamou de Salicilína ou Salicina. No ano seguinte, em 1829, um significativo aperfeiçoamento da técnica de extração da Salicilína foi feito por Henri Leroux que obteve 30g a partir de 1,5 kg de casca do Salgueiro.

Rafaella Piria, químico italiano, conseguiu separar a Salicina em dois compostos, um deles, após uma posterior etapa de hidrólise oxidativa, chegou ao ácido livre, chamado de ácido salicílico.

O ácido salicílico era utilizado para minimizar sintomas de artrite e gripe, mas diante das grandes quantidades que eram necessárias para efeito terapêutico a parede do estômago sofria irritações com a acidez do produto, o sabor desagradável era mais uma característica desfavorável que limitava o uso do ácido salicílico. Trabalhos posteriores foram na tentativa de amenizar o caráter fortemente ácido do derivado da salicilína, Frédéric Gerhardt, químico

francês, logrou êxito. Em 1859, o químico alemão Kolbe conseguiu sintetizar em laboratório o ácido salicílico – fato que evidenciou a ascensão da recém-criada química orgânica, possibilitando a síntese de novos compostos – processo chamado de síntese de Kolbe. A síntese de Kolbe possibilitou a produção em maiores quantidades e a aceitação médica do ácido salicílico levou uma empresa norte americana à obter autorização junto a Kolbe para produzir e comercializar este novo remédio.

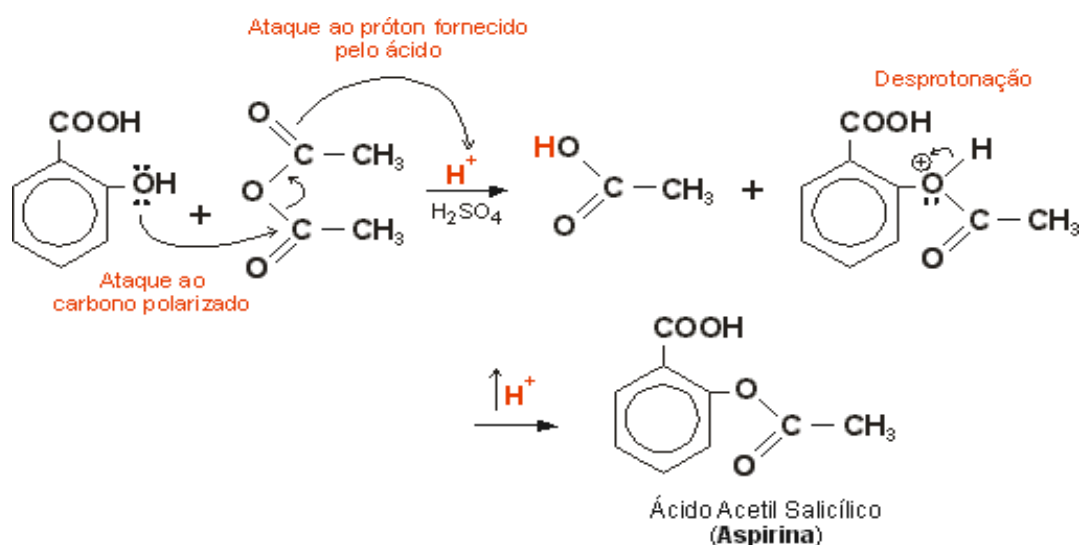
Aos poucos cada um dos personagens foi contribuindo significativamente para que se chegasse ao produto final Aspirina<sup>®</sup>, sem essas etapas e o conhecimento delas o desdobramento da história seria diferente e Felix Hoffmann não se tornaria o “pai” da Aspirina<sup>®</sup>. Um industrial que sofria de reumatismo crônico teria papel importante para a descoberta da Aspirina<sup>®</sup>, mas não atuando nos laboratórios e sim incentivando seu filho, Felix Hoffmann, farmacologista de formação e químico por paixão, a buscar meios de atenuar o constante desconforto gerado pelo uso do ácido salicílico. Foi então que em 1897 Hoffmann trabalhando no laboratório da empresa Bayer & Co sintetizou a Aspirina<sup>®</sup>, que até então estava sem nome, ele percebeu que sua criação era menos tóxica e tinha ação analgésica mais potente. Em 1899 a empresa Bayer registra o novo produto e começa a comercializar o primeiro fármaco sintético da história. Aspirina<sup>®</sup> nome dado pela empresa tem origem no prefixo “A” que vem do *acetil* mais o infixo “Spir” remetendo a planta de onde se obtém a salicilina originadora do ácido salicílico e o sufixo “in” era uma comum terminação da época para se referir a medicamentos, em português o sufixo ganhou um “a” e se tornou Aspirina<sup>®1,2,3</sup>.



## CAPÍTULO 1

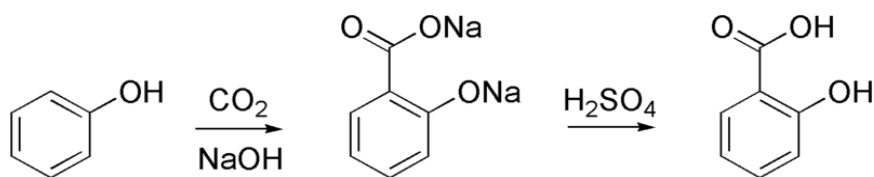
### Revisão Bibliográfica

A matéria prima para a produção de Aspirina<sup>®</sup> inicialmente foi o ácido salicílico extraído do Salgueiro que sofre uma acetilação, para diminuir sua acidez que é bem comum em hidroxilas fenólicas devido ao seu elevado pKa, conforme a reação a seguir<sup>4</sup>:

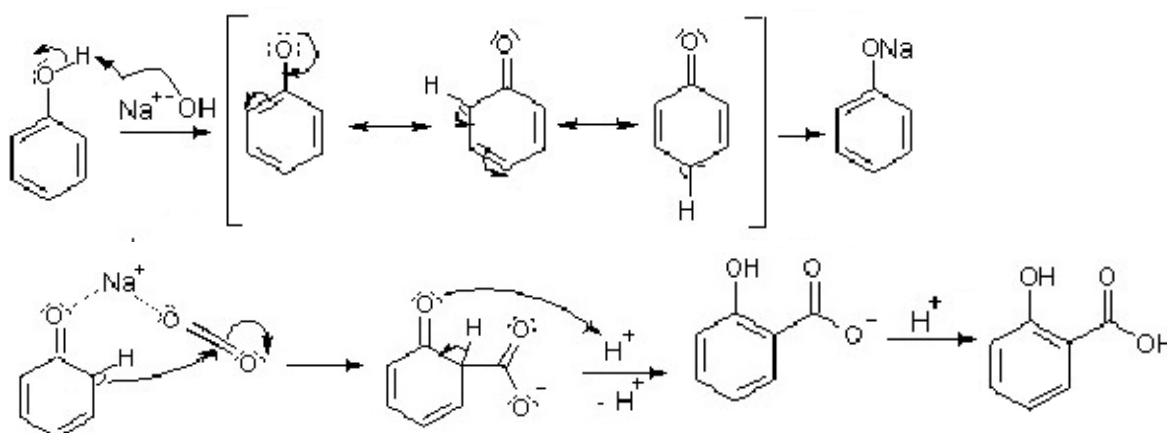


A reação se dá por meio de uma catálise ácida, forma-se um carbono com carga formal positiva ligado a uma hidroxila. O passo seguinte é que a densidade negativa do oxigênio ataca o carbono eletrofílico do anidrido. O oxigênio agora com três ligações desprotona reestabelecendo as duas ligações e também reestabelecendo a acidez do meio, caracterizando um mecanismo de substituição eletrofílica. Vale lembrar que a reação original utilizou-se o cloreto de acetila, um possível substituinte para o anidrido acético em reações de acetilação, tendo a desvantagem de ser muito mais reativo, necessitando de um manuseio mais rigoroso se hidrolisa facilmente com a umidade do ar e em temperatura ambiente, devido ao seu baixo pKa é bastante reativo.

Para reações envolvendo grandes demandas se faz necessário considerar outros aspectos tais como a disponibilidade de matéria prima, favorecimento termodinâmico, entre outros, o que refletirá no custo total da produção. A síntese de Kolbe-Schmitt utiliza o fenol para obter o ácido salicílico, precursor da Aspirina<sup>®3,4</sup>.



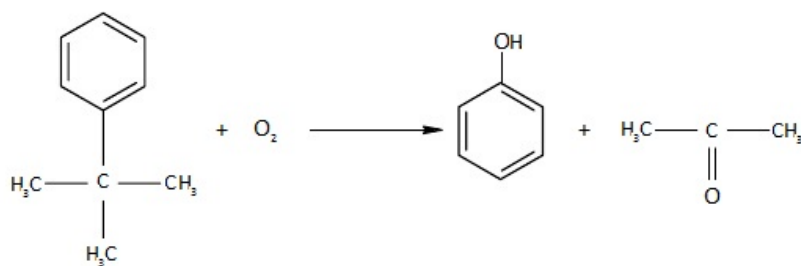
A formação do fenóxido de Sódio aumenta a reatividade comparada ao fenol, facilitando sua reação com o dióxido de carbono. A espécie  $O^-$  promove *orto* e *para* substituições, todavia a reação com o dióxido de Carbono produz mais substituintes *orto*, 79%, em relação à substituição *para*, o controle termodinâmico induz a substituição *para*.



Como em sua maioria o produto é *orto*, a substituição eletrofílica com o dióxido de carbono se dá por meio de uma coordenação entre os oxigênios do  $CO_2$  e o sódio. A reação é realizada após aquecer o fenóxido de Sódio com dióxido de Carbono a elevadas pressões, cerca de 100 atm, que após ser acidificada produz o produto ácido salicílico. Os cristais resultantes são estabilizados por ligações de hidrogênio intra-moleculares.

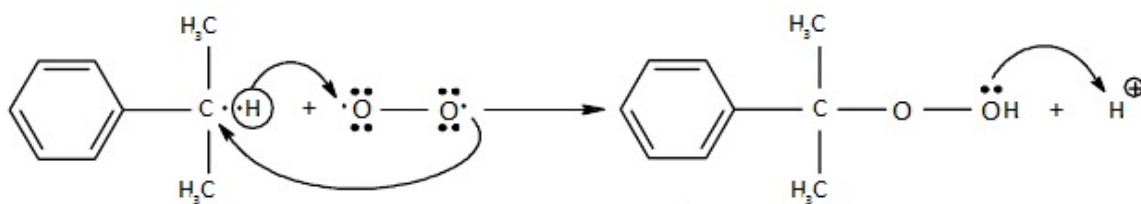
A produção da Aspirina<sup>®</sup> cresceu de forma gigantesca devido a sua difusão no mundo o que aumentou o seu uso. Outras fontes que servissem de precursora para a produção em escala industrial se fez necessária, com a síntese de Kolbe-Schmitt o fenol passou a ser usado para obtenção do ácido salicílico, que já não era suficiente a fonte natural.

A extração do petróleo produz uma infinidade de substância e em quantidades sempre crescentes. Uma das substâncias extraídas do petróleo é o cumeno ou o isopropil benzeno, que é utilizado para a produção de fenol.

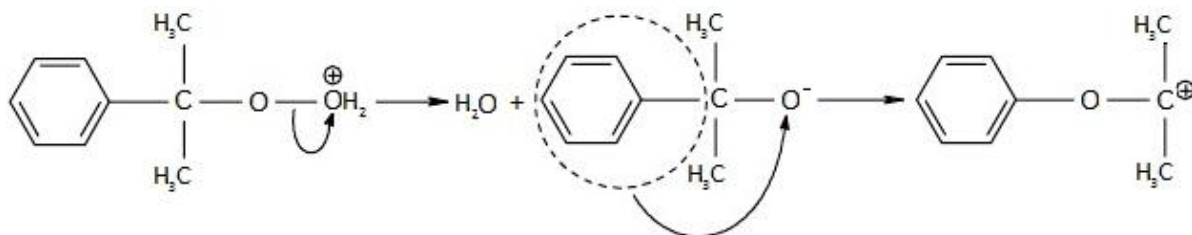


A oxidação do cumeno tem a vantagem de produzir além do fenol, que será usado para produção de Aspirina<sup>®</sup>, a propano-2-ona ou a popularmente conhecida como acetona, que tem seu uso como solvente, esmaltes, tintas, vernizes, fármacos e etc. fazendo com que esta reação de oxidação do cumeno gere produtos de grande utilidade e baixo custo.

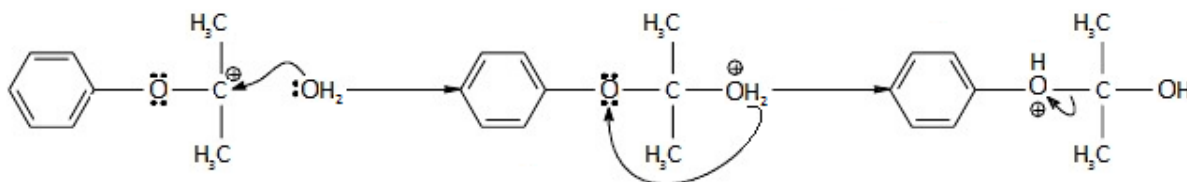
O esquema a seguir mostra a reação:



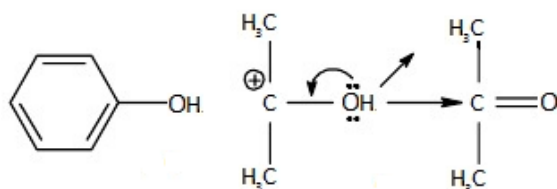
Logo de início, um peróxido é formado devido à interação do isopropil benzeno com o oxigênio.



Após a protonação do oxigênio, ocorre a eliminação de água e formação de um cátion  $\text{O}^+$ , que sofre um rearranjo formando um cátion carbono mais estável.



Numa fase seguinte o cátion carbono adiciona uma molécula de água, ocorrendo uma transferência de próton e a formação do fenol e da acetona, que pode ser separada por destilação<sup>3,4,5</sup>.



É possível perceber que o tema Aspirina<sup>®</sup> nos livros de graduação em química e nos artigos científicos dá ênfase a uma abordagem histórica e dos processos enzimáticos envolvidos além das principais reações de síntese em laboratórios e em grandes produções.

No filme Cinema, Aspirinas e Urubus, percebe-se a estratégia de marketing da empresa Bayer por todo o mundo para promover o consumo do seu medicamento, quando emissários eram enviados para atravessar regiões que possuíam distanciamento dos grandes centros urbanos fazendo forte propaganda do produto. No filme um dos representantes atravessa o sertão nordestino em um caminhão, ao parar em cada cidade monta uma projeção de cinema e mostra propagandas do produto.

Cinema sempre causou encantamento nas pessoas, em épocas mais antigas, como no período da segunda guerra mundial, o número de salas de cinema era menor. A projeção do filme nestas cidades pelo representante da Bayer se tornava a principal atração do vilarejo, a maioria se deparava pela primeira com o cinema o que causava maior impacto, a improvisação do espetáculo tinha a vantagem de ser na própria rua onde espectadores moravam e o público constituído da própria vizinhança<sup>7,8</sup>.

Partindo da importância da Química: na determinação da composição de substâncias de importância existentes na natureza e da síntese de novas substâncias para atender a demanda, seguindo para a propaganda como forma de divulgar um produto, a aspirina compõe um tema apropriado para despertar a curiosidade das pessoas sobre ciência, tecnologia e sociedade.

O debate sobre a alfabetização científica e tecnológica vem se acentuando e entende-se que o público deve saber sobre ciência, tecnologia e sociedade, CTS, com base em conhecimentos adquiridos em contextos diversos, escola, museu, revistas etc. Como atitude pública sobre ciência e tecnologia, C&T, e informações obtidas em meio de divulgação científica e tecnológica, esta maneira de enfocar ensino de ciências já é discutida há muito

tempo. Possibilitar a construção de uma visão mais crítica acerca da ciência, de forma interdisciplinar, unindo ciência, tecnologia, psicologia, história, filosofia e sociologia.

Assim sendo, o presente trabalho tem por objetivo produzir como produto final uma cartilha sobre esse tema contemplando a ferramenta de ensino-aprendizagem CTS (ciência tecnologia e sociedade). Pela riqueza do tema é possível mostrar como a sabedoria popular ajudou um filho a buscar a cura para seu pai enfermo, ou seja, a história afetando a ciência e posteriormente como a ciência afetou a tecnologia e a sociedade mudando hábitos.

## CAPÍTULO 2

### Metodologia

O presente trabalho se caracteriza como descritivo segundo os seus objetivos e de acordo com os procedimentos de coleta e as fontes de informação como bibliográfica, quanto à natureza dos dados classifica-se como qualitativa. A reunião de material consistiu em pesquisas na internet (artigos, QNEsc e diversos), livros acadêmicos e livros didáticos do Ensino Médio. Observou-se como a temática Aspirina<sup>®</sup> está sendo apresentada tanto em livros didáticos adotados pelo governo federal e distribuídos às escolas bem como em artigos da Química Nova na Escola, artigos estes que podem nortear professores durante abordagem em sala de aula<sup>9</sup>.

Todos os livros didáticos analisados possuem boa difusão nas escolas públicas do Distrito Federal (pessoalmente constatei durante os estágios obrigatórios e estágios remunerados e também na participação do PIBID). Dois deles são do PNLEM e o terceiro está no programa PNLD. E outros dois artigos da Química Nova na Escola também foram analisado como suporte ao tema. Nenhum livro ou artigo foi identificado. Outros livros de graduação em química.

## CAPÍTULO 3

### Resultados e Discussão

O tema Aspirina<sup>®</sup> apresenta grande importância do ponto de vista científico já que foi o primeiro fármaco sintético e a elucidação do seu mecanismo de ação ajudou na compreensão do processo da dor que rendeu um prêmio Nobel a John Vane pelo trabalho. Considerando os aspectos social e histórico, a Aspirina<sup>®</sup> resultou em uma mudança de comportamento já que passou a ser prescrita para dores comuns e por sua eficácia a sua aceitação foi imediata, passou a ter um valor imensurável tanto é que após a segunda guerra sua patente foi quebrada como forma de punição para Alemanha e como despojo de guerra para as demais nações. É um tema bastante rico possibilitando a articulação entre diversas áreas do conhecimento.

Foi observado que em todos os livros que a Aspirina<sup>®</sup> era citada em exercícios de vestibulares e que próprio cabeçalho do exercício trazia uma informação resumida sobre o tema. Em um dos livros do PNLEM 2008 uma página foi dedicada à apresentação da estrutura, o seu nome e sua utilização. No outro livro que consta no catálogo do PNLEM 2008, a Aspirina<sup>®</sup> tem uma página e meia dedicadas a sua história e exercícios sobre o tema. Possui um tópico para explicar sua ação utilizando o mecanismo chave-fechadura de Fisher e quando cita a reação de substituição nucleofílica em aromáticos tem como exemplo produção da Aspirina<sup>®</sup>. O último livro didático está incluso no PNLD, a Aspirina<sup>®</sup> está presente em três páginas, em um tópico chamado de química dos fármacos, onde a Aspirina<sup>®</sup> tem sua história contada em linhas gerais, sua ampla presença no mundo, e o seu efeito, bem como de outras substâncias explicadas baseado no modelo chave-fechadura de Fisher.

Os artigos da Química Nova na Escola abordam o tema Aspirina<sup>®</sup> focando aspectos diferentes, em um deles que trata sobre fármacos sintéticos, sua história é contada de Hoffman até Vane, e também, o artigo traz um roteiro para preparação do fármaco, a partir do anidrido acético e do ácido salicílico, e sua caracterização. O segundo artigo foca na atividade biológica dos fármacos. Com isso medicamentos populares são comentados, um deles a Aspirina<sup>®</sup> tem seus processos no organismo explicado baseado no modelo de chave-fechadura de Fisher e também no modelo de encaixe induzido.

Foi Emil Fisher que formulou um modelo pioneiro explicando satisfatoriamente a ação de substâncias no organismo algo que até então era bastante intrigante para os pesquisadores. Atualmente, o modelo de Fisher tem dado lugar ao modelo de Koshland. De forma resumida, o modelo de Fisher, de 1894, mostra que substrato e enzima possuem formas geométricas complementares sendo que cada encaixe possui sua especificidade entre as formas complementares, semelhante a uma chave que serve para uma única fechadura, resultando em modelo chave-fechadura. As moléculas dos compostos ativos dos medicamentos seriam as chaves e ao biorreceptores do organismo seriam as fechaduras. Todavia este modelo não considera o dinamismo da interação dando um caráter estático ao processo.

Já modelo de Koshland, de 1958, leva em conta o aspecto flexível das estruturas, sugerindo que o sítio ativo altera continuamente a sua forma através de interações com o substrato. A ação catalítica é potencializada pelo rearranjo das cadeias laterais dos aminoácidos, neste modelo fatores como energia livre de Gibbs, entropia, entalpia e potencial eletrostático são considerados.

A molécula do AAS possui três grupos funcionais, o grupamento acetila, o grupamento ácido carboxílico e o anel benzênico. O ácido carboxílico presente é o ácido benzoico e considerando o pH sete do plasma sanguíneo ele estará ionizado, formando um carboxilato e apresentará uma carga formal negativa. No sítio receptor um aminoácido carregado positivamente poderá interagir com o grupamento ácido que foi ionizado, formando uma interação iônica. O grupo acetila poderá se ligar a enzima por meio de ligações de hidrogênio onde o oxigênio da carbonila será o receptor de hidrogênio e a enzima o doador de hidrogênio. Os elétrons  $\pi$  ( $\pi$ ) do anel aromático pode interagir com o sítio, fracamente, por meio de interação de Vander Walls gerando uma topografia plana complementar.

As interações moleculares entre os fármacos e os biorreceptores denominam-se de fase farmacodinâmica de ação. O caminho percorrido pelo fármaco no organismo até atingir o sítio receptor é chamado de farmacocinética, compreende a absorção, distribuição, metabolização e eliminação do fármaco.

Os mamíferos possuem duas isoenzimas chamadas de COX-1 e COX-2, que possuem funções diferentes, entretanto com sequencias de aminoácidos e mecanismos reacionais bastante semelhantes. A COX-1 é responsável pela síntese de prostaglandinas que regulam a secreção de mucina gástrica, enquanto que a COX-2 trata dos processos de inflamação, dor e febre. A Aspirina<sup>®</sup> inibe as duas isoenzimas de forma igual, a inibição da COX-2 provoca o efeito analgésico, antitérmico e antipirético, o detalhamento destes processos foi estudado por



John Vane que foi agraciado com o prêmio Nobel. Esta compreensão possibilitou a procura por novas drogas específicas para COX-2<sup>1,2,6</sup>.

Percebe-se que o tema Aspirina<sup>®</sup> tem destaque nos livros didáticos adotados pelo governo federal para distribuição nas escolas públicas, livros que passaram por um rigoroso critério de seleção. O livro que deu maior destaque para a Aspirina<sup>®</sup> foi o livro dividido em três volumes, um para cada ano do ensino médio, os outros dois livros eram do tipo volume único que comparativamente apresenta menos páginas do que a coleção com três volumes. Com isso possibilitou uma explanação maior do tema para o livro de três volumes e de forma mais resumida para os de volume único.

Nos livros ainda persiste o modelo de Fisher para explicar a ação de substâncias no organismo, durante muito tempo este modelo teve sua utilidade, mas para os dias de hoje é limitado por ignorar fatores termodinâmicos. Já o modelo mais recente de Koshland representa de forma satisfatória os processos metabólicos, todavia não foi sequer citado nos livros. Como o livro didático é uma importante fonte de conhecimento para o aluno este modelo deveria ser incorporado para evitar uma concepção limitada e até mesmo errônea de uma parte importante do conteúdo. Os artigos da Química Nova na Escola atendem ao tema de forma mais completa, com isto os professores poderiam recorrer a estes artigos para corrigir ou complementar eventuais falhas de conteúdo presentes nos livros didáticos.

## **Considerações finais ou conclusões**

Tudo teve início a partir de uma simples curiosidade que se despertou após assistir o filme Cinema, Aspirinas e Urubus que resultou em uma intensa pesquisa para saber como este fármaco se tornou tão popular. Analisando a história anterior à Aspirina<sup>®</sup> vemos o saber popular presente no cotidiano através do uso de chás terapêuticos e como um filho na tentativa de ajudar seu pai enfermo atenuou as sensações desagradáveis causadas pelo chá que seu pai tomava, dando início a Aspirina<sup>®</sup>. A contribuição deste trabalho é proporcionar uma visão histórica bastante rica sobre o tema e também os processos químicos envolvidos na fabricação e após sua ingestão.

Então o título de pílula pop dado à Aspirina<sup>®</sup> é resultado de três combinações que deram certo ao longo de sua história, ter uma matriz de produção de baixíssimo custo, já que utiliza matéria prima oriunda do petróleo, forte marketing por parte da empresa Bayer enviando seus emissários nos típicos caminhões para percorrer o mundo todo e de fato ter efeitos analgésico, antitérmico e antipirético.

Foi um privilégio realizar este trabalho nunca pensei que um simples comprimido sempre presente em minha vida pudesse ter uma história encantadora. Escrever sobre o primeiro fármaco sintético me proporcionou pensar criticamente sobre química, geopolítica, história, e biologia, é um tema que pode enriquecer qualquer leitor.

## Referências

1 - MENEGATTI, Ricardo; FRAGA, Carlos Alberto Manssour; BARREIRO, Eliezer J. A importância da síntese de fármacos. **QNEsc**, São Paulo, caderno temático, n. 3, 2001. Disponível em: < <http://qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/03/sintese.pdf>>. Acesso em: 12 março 2012.

2 - FRAGA Carlos Alberto Manssour. Razões da atividade biológica: interações micro-e biomacro-moléculas. **QNEsc**, São Paulo, caderno temático, n. 3, 2001.

Disponível em: < <http://qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/03/atividde.pdf>>. Acesso em: 01 abril 2012.

3 - STREITWEISER, Andrew; HEATCOCK, Clayton H.; KOSOVER, Edwar M. **Introduction to Organic Chemistr**. 4 ed. Nova York: Macmillan Publishing Company, 1992.

4 - CLAYDN, Jonathan. et al. **Organic chemistry**. 1 ed. Oxford: Oxford University Press, 2000.

5 - SPITZ, Guiherme Autuori. **Ácido acetilsalicílico e ácido salicílico diminuem o metabolismo da glicose e o metabolismo celular modulando a atividade e a estrutura da fosfofrutocinase-1**. 2008. 91 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federa do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

6 - BARREIRO, Eliezer J. Sobre a química dos remédios fármacos e dos medicamentos. **QNEsc**, São Paulo, caderno temático, n.3, 2001.

Disponível em: <<http://qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/03/remedios.pdf>> Acesso em: 01 maio 2012.

7 - CINEMA, aspirinas e urubus. Direção: Marcelo Gomes. Roteiro: Karin Aïnouz, Paulo Caldas, Marcelo Gomes. Elenco original: João Miguel, Peter Ketnath, Hermila Guedes. Distribuidora: Imovision, c2005. 1 DVD (90 min.).

8 - MÜLLER, Adalberto. Cinema (de) novo, estrada, sertão: notas para (se) pensar Cinema, aspirinas e urubus. **Logos comunicação e universidade**, Rio de Janeiro, ano 13, n. 24, 1º semestre de 2008.

Disponível em: <[http://www.logos.uerj.br/PDFS/24/2\\_adalberto.pdf](http://www.logos.uerj.br/PDFS/24/2_adalberto.pdf)> Acesso em: 23 abril 2012.

9 - GONSALVES, Elisa Pereira. **Conversas sobre iniciação à pesquisa científica**. 2 ed. São Paulo: Alínea, 2001.

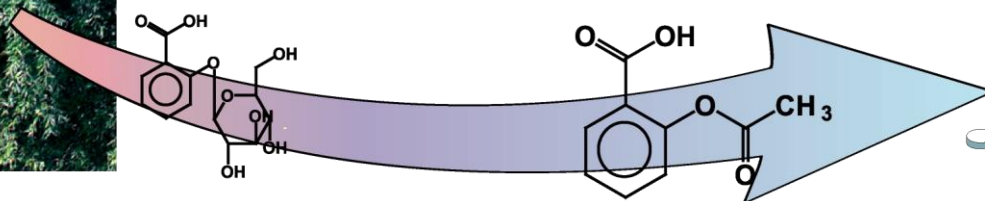
Disponível em: <<http://qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/03/remedios.pdf>> Acesso em: 01 maio 2012.

## **Anexos**





# A Importância da Síntese de Fármacos



Ricardo Menegatti, Carlos Alberto Manssour Fraga e Eliezer J. Barreiro

Tendo em vista a importância dos fármacos de origem sintética dentro do mercado terapêutico, discutimos neste trabalho aspectos históricos da síntese de fármacos desde a aspirina®, primeiro fármaco sintético, evoluindo com outros exemplos de fármacos estruturalmente diversos, até um dos exemplos mais recentes, o sildenafil (viagra®).

▶ fármacos sintéticos, aspectos históricos da síntese de fármacos ◀

16

## Introdução

A síntese de fármacos é um importante capítulo da química orgânica, uma vez que permite a construção de moléculas, em seus diversos níveis de complexidade. Esse desdobramento da síntese orgânica, apresenta características particulares, pois além de racionalizar uma sequência de etapas sintéticas visando obter os melhores rendimentos possíveis, é necessário também dispensar atenção ao grau de pureza e à escala da reação.

Os fármacos de origem sintética representam significativa parcela do mercado farmacêutico, estimado, em 2000, em 390 bilhões de dólares. Até 1991, entre 866 fármacos usados na terapêutica, 680 (79%) eram de origem sintética. Os restantes 186 (21%), correspondiam àqueles de origem natural ou semi-sintética. Quando observamos a estrutura dos fármacos empregados na terapêutica, constata-se que 62% deles são heterocíclicos, ou seja, possuem átomos de elementos distintos do carbono (heteroátomos) envolvidos em ciclos (heterocíclicos) dentre os quais ca. 95% apresentam-se nitrogenados, conforme ilustrado na

**Os fármacos de origem sintética representam significativa parcela do mercado farmacêutico, estimado, em 2000, em 390 bilhões de dólares. Até 1991, entre 866 fármacos usados na terapêutica, 680 (75%) eram de origem sintética**

Figura 1. Adicionalmente, ca. 28% dos fármacos de estrutura heterocíclica apresentam átomos de enxofre e ca. 18% apresentam átomos de oxigênio. Os valores acima expostos assinalam a importância da química dos heterociclos, demonstrando que muitas vezes pode ocorrer a presença de mais de um heteroátomo no mesmo sistema heterocíclico.

Quando consideramos que os fármacos são produtos de um processo sintético de múltiplas etapas, podemos concluir que a pureza do produto final está diretamente relacionada à metodologia sintética empregada e à pureza dos intermediários e matérias-primas envolvidas na síntese. Nesse ponto, podemos diferenciar o fármaco, produto farmacêutico tecnicamente

elaborado, dos outros produtos, como inseticidas, pesticidas e corantes, dentre outros, sejam eles de grau de pureza comercial ou analítica.

O ácido muriático<sup>1</sup>, empregado na construção civil e no alveamento de assoalhos de cerâmica, não requer o mesmo grau de pureza que um produto farmacêutico, pois contempla a finalidade que lhe cabe. O índigo-blue (1), da mesma forma, tem sua cor azul assegurada, independente das impurezas que possam advir do processo sintético. Por outro lado, um produto farmacêutico pode necessitar de um grau de pureza tão elevado quanto os

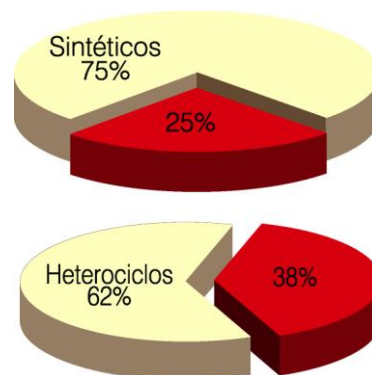
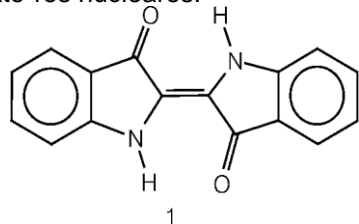


Figura 1: Percentual de fármacos sintéticos e heterociclos entre as substâncias disponíveis terapêuticamente.

dos reagentes empregados em reatores nucleares.



Os fármacos de origem sintética podem ser obtidos em dois tipos de escala. A primeira, de bancada, é aquela empregada na definição da rota sintética, para se ter acesso ao composto planejado, em pequenas quantidades, mas suficientes para investigar o seu perfil farmacológico. A segunda, semi-industrial, é uma adaptação da primeira rota sintética visando a obtenção do fármaco em maior escala. De maneira geral, a escala de bancada não se estende à escala industrial, havendo necessidade de se buscarem rotas alternativas que contemplem a adequação da escala.

#### A síntese do composto SK&F 8600029

A Figura 2 descreve a rota sintética do composto SK&F 8600029, descoberto no laboratório Smith Kline & French (SK&F), em 1987. O composto (9), é um heterociclo da classe das imidazolotiazolidinas, que demonstrou um interessante perfil inibitório das enzimas ciclooxigenase e 5-lipoxigenase, sendo útil para o tratamento da asma.

Essa rota sintética, partiu da matéria-prima 4-formilpiridina (2), envolvendo uma reação de condensação para se obter a nitrila (3), sob forma de cristal. Por ser uma substância cristalina, esta nitrila (3) permite o emprego de métodos de cristalização de baixo custo em sua purificação, condição ideal no desenho da rota sintética de fármacos.

A etapa subsequente da rota sintética planejada nos laboratórios da SK&F não se mostrou reprodutível com o aumento da escala, resultando em uma mistura das benzoínas (4) e (5), instáveis e de difícil separação. Entretanto, na busca de métodos de separação, esta mistura de benzoínas quando tratada em meio básico, permitiu a formação da benzoína (6), isomérica, como único produto, representando um método de “purificação”,

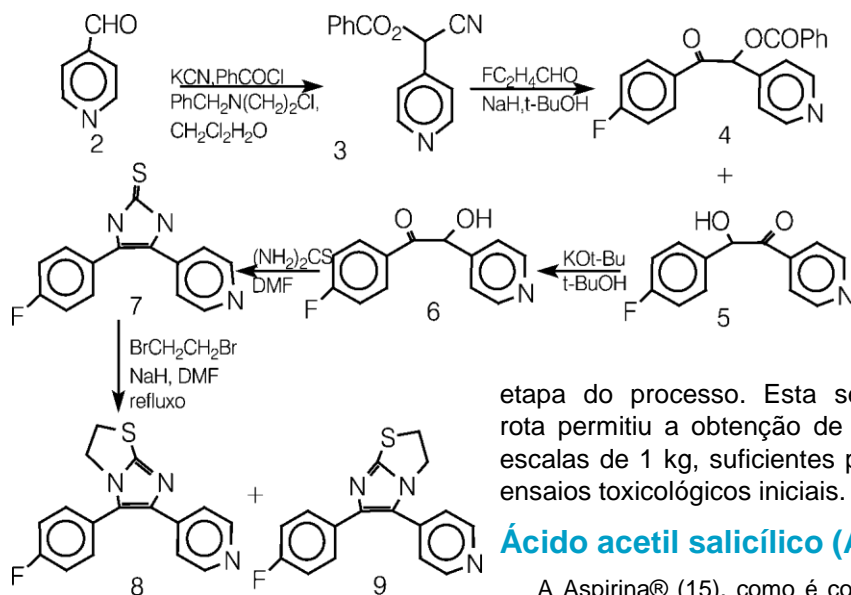


Figura 2: Escala de bancada de SK&F 8600029

visto que um único produto foi obtido. Esta benzoína, (6), após ser tratada com tiouréia, convergiu no interme-diário (7). Na última etapa, o inter-mediário (7) foi tratado com 1,2-dibromoetano, em dimetilformamida (DMF), gerando novamente uma mistura de isômeros (8) e (9). A sepa-ração dessa mistura exigiu o emprego de técnicas cromatográficas, bastante dispendiosas para serem adaptadas a escalas maiores. Por esta rota sintética (Figura 2), obteve-se (9) em quanti-dades suficientes para a realização dos ensaios farmacológicos preliminares. Contudo, para se dar seqüência aos ensaios toxicológicos e para viabilizar a síntese em escalas maiores, foi desenvolvida a segunda rota sintética,

descrita na Figura 3.

Essa rota utilizou como matéria-prima o composto flúor-benzeno (10) que após uma reação Friedel Crafts foi convertido no produto (11). O intermediário (11) foi, por sua vez, submetido à reação de alquilação, levando à obtenção do composto (12). A reação de substituição eletrofílica do intermediário (12) permitiu a obtenção do intermediário (13) que foi oxidado a (9), na última

etapa do processo. Esta segunda rota permitiu a obtenção de (9) em escalas de 1 kg, suficientes para os ensaios toxicológicos iniciais.

### Ácido acetil salicílico (AAS)

A Aspirina® (15), como é conhecido o ácido acetil salicílico (AAS), é o analgésico mais consumido e vendido no mundo. Em 1994, somente nos E.U.A., foram vendidos cerca de 80 bilhões de comprimidos. O AAS (15) pode ser considerado como um fármaco

pioneiro sob vários aspectos. Muito embora derive do produto natural salicina (14) (Esquema 1), foi o primeiro fármaco sintético empregado na terapêutica, tendo sua síntese concluída em 1897, pelo químico alemão Felix Hoffman, do laboratório Bayer (está relatado na história que o pai de Hoffman sofria de reumatismo crônico e não suportando mais o desconforto causado pelo tratamento com salicina (14), incentivou o filho a preparar derivados que pudessem ser mais tolerados).

A salicina (14) foi isolada pela primeira vez em 1829 pelo farmacêutico francês H. Leurox. Contudo, seu potencial terapêutico era conhecido desde

a Antiguidade. Substância ativa presente em espécies do gênero *Salix* e *Populus*, a salicina (14) já havia sido mencionada no século V a.C., de forma empírica, pelo pensador grego Hipócrates, considerado como “pai” da

medicina. À sua época, Hipócrates indicava extratos preparados a partir das folhas e casca de salgueiro branco (*Salix alba*), ilustrada na fotografia abaixo, para o combate da febre e da dor. Vale mencionar que o nome do ácido

**A Aspirina®, como é conhecido o ácido acetil salicílico (AAS), é o analgésico mais consumido e vendido no mundo. Em 1994, somente nos E.U.A., foram vendidos cerca de 80 bilhões de comprimidos**



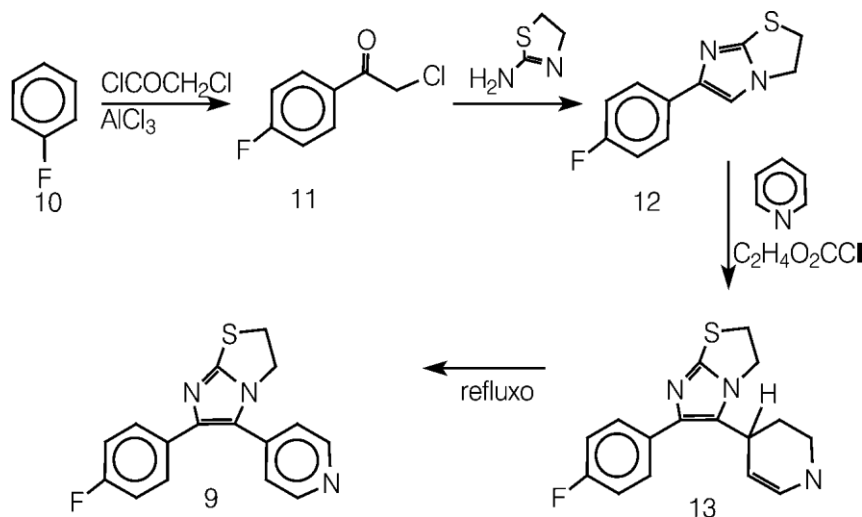


Figura 3: Escala industrial do SK&F 860029.

acetil salicílico (15), deriva do nome da espécie de salgueiro mencionada acima.

Em 1838, o químico italiano Raffaele Piria obteve o ácido salicílico (16), sintético, através de hidrólise oxidativa

da salicina (14). Posteriormente, Kolbe e Dresden, em 1859, passaram a sintetizar os salicilatos, que antecederam a Aspirina® (15). O emprego da salicina (14), bem como de seus derivados salicilatos, não logrou êxito na terapêutica, devido ao seu perfil gastro irritante e sabor desagradável, característica comum às substâncias que apresentam hidroxilas fenólicas.

O conhecimento empírico gerado até então não era suficiente para explicar o mecanismo de ação farmacológica da salicina (14), salicilatos e AAS (15). A elucidação do mecanismo de ação do AAS veio a ser descoberto somente mais tarde pelo farmacologista britânico John Vane, premiado com o

Nobel de medicina, em meados de 1970. Vane observou que o AAS inibia a liberação de substâncias como as prostaglandinas e, dessa maneira, interferia no processo inflamatório e na dor. Atualmente, sabe-se que a aspirina inibe a produção de prostaglandinas através da inibição da enzima ciclooxigenase (COX), responsável pela biossíntese de icosanóides derivados da cascata do ácido araquidônico, fosfolípido de membrana celular, precursor das prostaglandinas. Também observou-se que o espectro de ação da salicina (14) e da aspirina (15) é semelhante, pois *in vivo* a salicina (14) pode atuar como um pró-fármaco, levando à bioformação dos salicilatos pela ação de enzimas do fígado.

A Aspirina® (15) é um fármaco de fácil acesso sintético, obtida pela reação de acetilação do ácido salicílico (14), com anidrido acético, catalisado por ácido, conforme ilustrada na Figura 4.

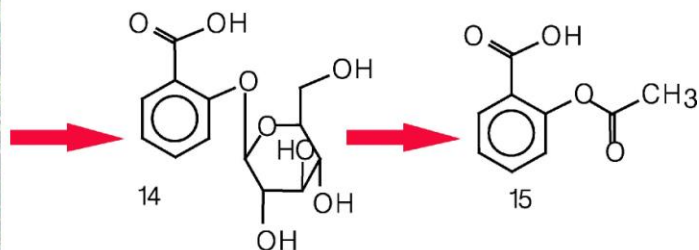
## Como fazer a síntese da aspirina (15) a partir do ácido salicílico

Antes de se iniciar a síntese da aspirina (15) propriamente dita, o anidrido acético (P.E. = 138-140 °C) deve ser destilado, para minimizar a quantidade de água presente no meio reacional. A Figura 4 mostra que a reação é reversível e que na presença de água e em meio ácido pode ocorrer a hidrólise da aspirina (15), deslocando o equilíbrio da reação no sentido dos reagentes.

Após o anidrido acético ter sido destilado 5,74 g (35 mmol) do ácido salicílico (16), ambos são pesados e transferidos para um balão de duas bocas, de 25 mL. Na sequência, adicionam-se 6,6 mL (70 mmol) do destilado ao balão, duas gotas de ácido sulfúrico e um agitador magnético. Em uma das bocas do balão deve ser acoplado um condensador para refluxo e na outra um septo, por onde a reação deve ser acompanhada através de cromatografia de camada fina. A mistura reacional é levada à temperatura de 50-60 °C por aproximadamente meia hora, ou até a reação ter completado seu curso. Durante o curso da reação observa-se a formação de um precipitado branco. Após não se observar mais a presença de reagentes, a reação é interrompida, resfria-se o balão e adiciona-se 50 mL de água gelada. O precipitado obtido deve ser filtrado à vácuo e lavado com pequenas porções de água gelada. Após secar o sólido branco ao ar, pesa-se a massa obtida e calcula-se o rendimento. Na sequência, pode-se verificar o ponto de fusão do sólido obtido e compará-lo com o da aspirina (15) P.F. = 135 °C, para fins de caracterização.

## O antimalárico cloroquina

A malária é uma doença parasitária, causada pelo protozoário do gênero *Plasmodium*, que incide principalmente em áreas de clima tropical. Muito embora seja uma doença bastante antiga, relatada desde a época de Alexandre o Grande, 335-323 a.C., ainda hoje constitui um grave problema de saúde pública. Estima-se que a incidência sobre a população mundial seja de 500 milhões de infectados e 1,5-2 milhões



Esquema 1: Aspirina (15), fármaco sintético derivado do Salgueiro Branco (*Salix alba*).

de mortes por ano. Esse quadro é reflexo das condições sócio-econômicas das áreas de incidência e, também, devido ao desenvolvimento de resistência dos parasitas frente aos agentes quimioterápicos empregados terapêuticamente.

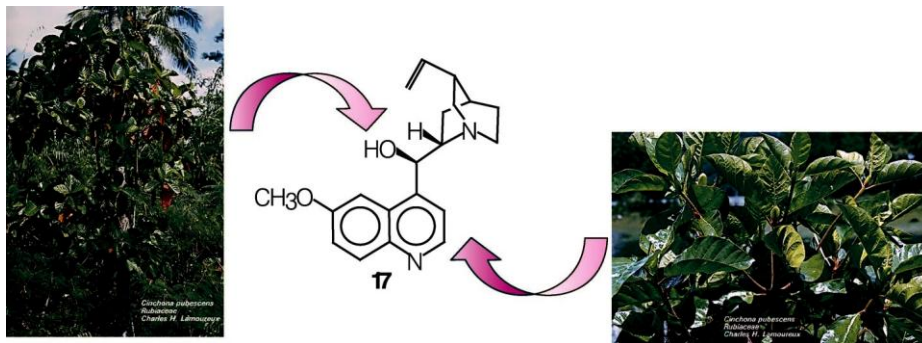
O primeiro fármaco empregado no tratamento da malária foi a quinina (17)

(Esquema 2), que é um alcalóide quinolínic presente em árvores nativas da América Central e do Sul, do gênero *Cinchona*, responsável pela atividade anti-malarial. A origem do nome *Cinchona* deve-se a um episódio que teria ocorrido em 1638, no Perú, quando a esposa do vice-rei, condessa Ana del Cinchon, contraiu malária. A

Condessa teve a melhora do seu quadro de saúde, após sua febre ter sido tratada por um Xamã, que lhe indicou uma infusão à base de casca da árvore que Lineu, anos mais tarde, batizaria de *Cinchona officinalis* em homenagem à condessa.

A introdução da quinina (17) no continente europeu só veio a ocorrer mais tarde, em 1658, por interferência dos jesuítas. Após sua introdução, sucedeu-se um período de intenso uso da quinina (17) no tratamento de várias enfermidades (panacéia). Para suprir a demanda do mercado, passou-se a cultivar a *Cinchona* em várias colônias européias, com espécies trazidas do continente americano. Após um período de aproximadamente 200 anos do emprego da *Cinchona*, Pelletier e Caventou isolaram a quinina (17) na École de Pharmacie de Paris, em 1820.

A obtenção de quinina (17) de fonte vegetal perdurou até a Segunda Guerra Mundial, quando as áreas de cultivo encontravam-se em meio à disputa bélica. O risco de contágio das tropas em combate, acarretando em baixas para os exércitos, provocou investimentos que estimularam os cientistas a obter



Esquema 2: Quinina (17), fármaco antimalárico natural presente no gênero *Cinchona*.

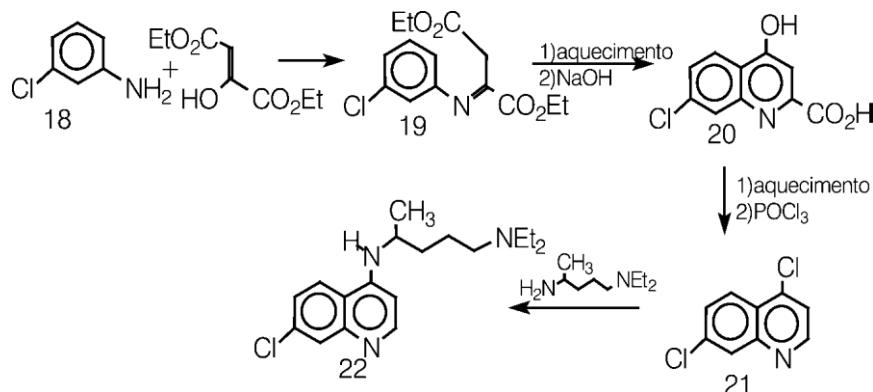


Figura 5: Rota sintética da cloroquina 22.

a quinina (17) de forma sintética. Isso aconteceu pelas mãos de Woodward e Doering, em 1945. Graças ao desenvolvido estágio que a indústria alemã de corantes observava no início do século 20, obtendo, eficientemente, compostos heterocíclicos coloridos de grande importância industrial à época, diversos compostos desta classe química, inclusive heterocíclicos quinolínicos, foram ensaiados contra a malária. Isso resultou na descoberta da cloroquina (22), que possui, em semelhança à quinina, o núcleo quinolínic.

A síntese da cloroquina (22), descrita na Figura 5, dá-se inicialmente pela reação clássica de condensação da 3-cloroanilina (18) e dietil-2-cetobutirato, para a obtenção da imina (19). A imina

(19), quando aquecida em solvente de alto ponto de ebulição, leva ao deslocamento do grupamento etoxila, com conseqüente ciclização. Ainda na mesma etapa, com o emprego de condições de saponificação, é obtido o intermediário ácido (20). A descarboxilação e conversão do grupamento enol de (20) é feita pelo seu aquecimento na presença de oxicloreto de fósforo. Na última etapa, o halogênio (21) é deslocado, via reação de substituição nucleofílica aromática ( $S_NAr$ ), por uma amina primária, para a obtenção da cloroquina (22).

## Antibióticos $\beta$ -lactâmicos: As penicilinas

Os antibióticos são uma classe terapêutica empregada no combate a infecções bacterianas que mais lograram êxito terapêutico até hoje.

A penicilina (23), produzida pelo fungo *Penicillium notatum*, constitui-se no marco da antibioticoterapia. Esta substância, “mágica” pelos efeitos terapêuticos que possui, identifica a classe dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos e foi descoberta acidentalmente por

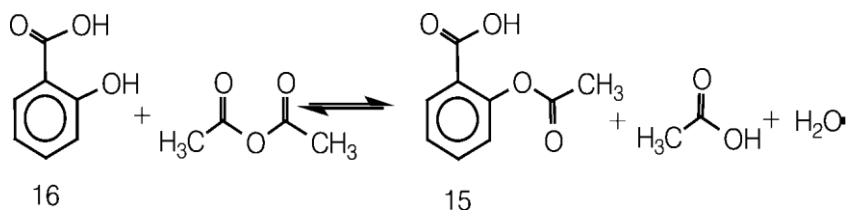
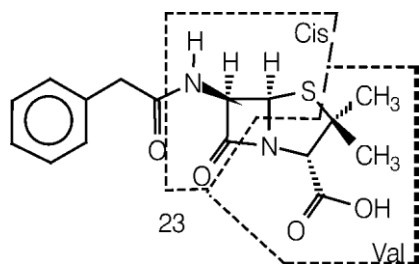


Figura 4: Rota de acetilação do ácido acetil salicílico (15).

Alexander Fleming, em 1928.

Os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos possuem em seu esqueleto os amino-ácidos cisteína e valina, e têm seu nome pela presença do anel  $\beta$ -lactâmico (correspondendo a uma amida cíclica de quatro membros), que na primeira penicilina descoberta por Fleming, a benzilpenicilina, está fundida a um anel tiazolidina, destacado em vermelho no esquema abaixo.



Por muito tempo a penicilina foi obtida através de fermentação de fungos, sendo sintetizada pela primeira vez em 1957 por Sheehan e colaboradores. O produto obtido por síntese total não se mostrou economicamente viável à comercialização. Em 1976, Beecham descobriu um intermediário biossintético, útil para a produção de penicilina (23) e análogos, o que determinou que sua obtenção passou a ser semi-sintética. A Figura 6 ilustra a ação da enzima *penicillin acilase* sobre a penicilina G (23), convergindo no ácido 6-amino penicilâmico (24), intermediário-chave para a síntese dos derivados semi-sintéticos. Na etapa seguinte, a simples substituição do cloreto de acila fornece derivados como a penicilina V (25), a metecilina (26) e a oxacilina (27).

## O antibiótico cloranfenicol

Ainda dentro da classe dos antibióticos, o cloranfenicol (34) é outro fármaco que merece destaque, por ter sido o primeiro antibiótico ativo de via oral e o primeiro fármaco com centros (*i.e.* carbonos) assimétricos a ser produzido por rota sintética, em 1947. Da mesma maneira que a penicilina (34), o cloranfenicol inicialmente era produzido através de fermentação por *Streptomyces venezuela*. É interessante ressaltar que o cloranfenicol possui dois centros quirais, conseqüentemente 4 isômeros, onde apenas o isômero *treo* (*R,R*) apresenta atividade antibiótica.

Atualmente seu uso é restrito ao tra-

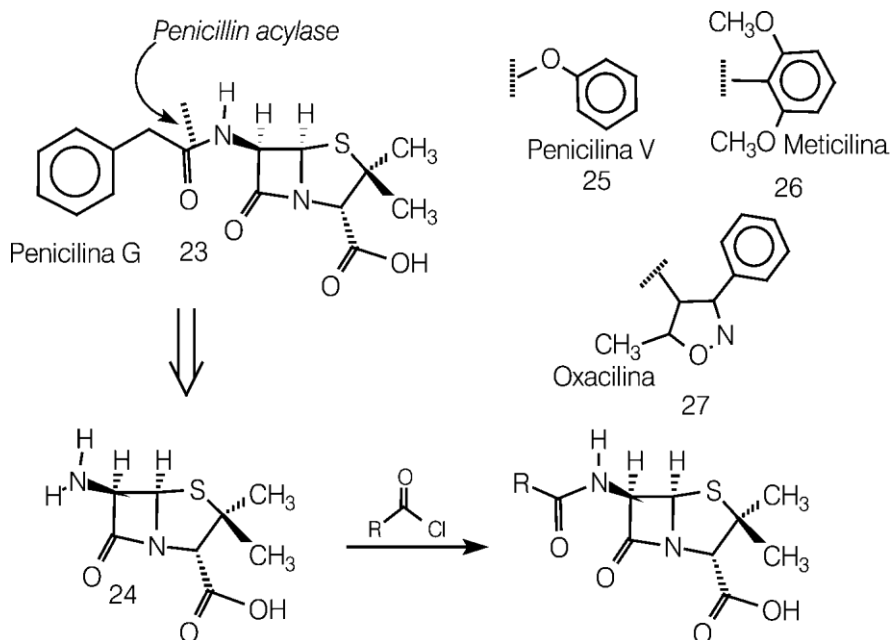


Figura 6: Rota sintética das penicilinas semi-sintéticas.

tamento do tifo e em infecções crônicas em que outros antibióticos se mostram insensíveis devido à sua toxicidade sobre a medula óssea e por causar discrasias sangüíneas. Em alguns países, como no Brasil, utiliza-se o cloranfenicol sob a forma de colírio para o tratamento de infecções oculares leves.

A síntese do cloranfenicol (34) (Figura 7) começa com uma reação de condensação aldólica do benzaldeído (28) e 2-nitroetanol, para obter uma mistura dos 4 diastereoisômeros do nitropropenodiol (29). A mistura diastereoisomérica é submetida à redução, levando aos respectivos derivados aminodióis (30). O isômero *treo* é separado por cristalização para fornecer o intermediário (30). O intermediário (30) é submetido a reação de acilação com cloreto de dicloroaceta, para fornecer o composto triacetilado que, submetido à reação de saponificação, produz o intermediário (31). O intermediário (31) é novamente acetilado na presença de anidrido acético, para gerar o composto (32). O composto (32) é nitrado sob condições de ácido nítrico e ácido sulfúrico resultando no composto (33). O composto nitrado

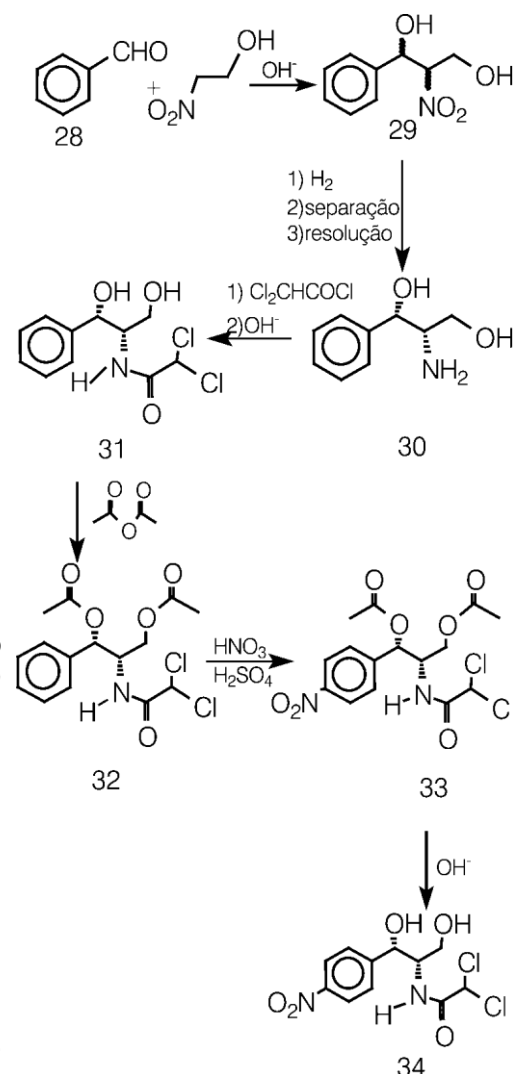


Figura 7: Rota sintética do cloranfenicol 34.



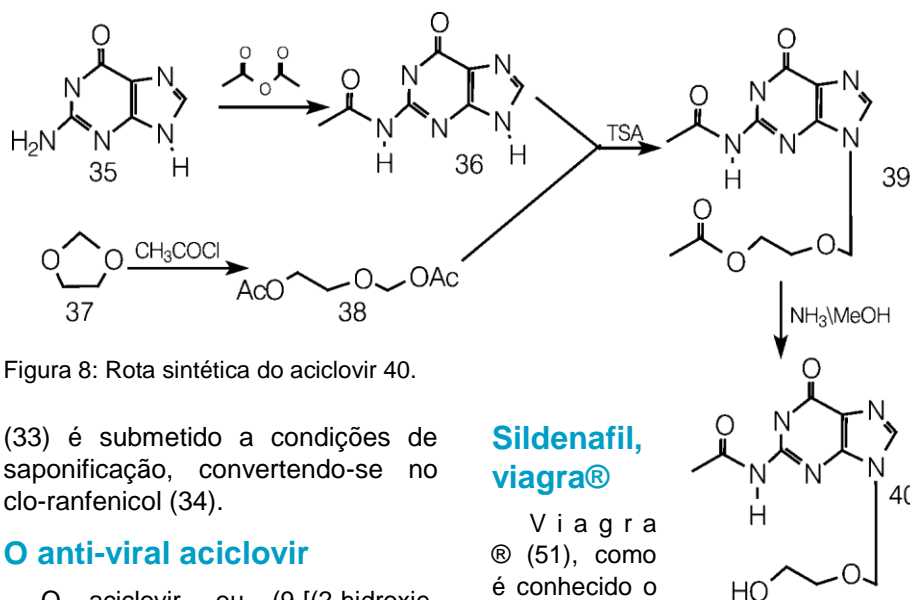


Figura 8: Rota sintética do aciclovir 40.

(33) é submetido a condições de saponificação, convertendo-se no clo-ranfenicol (34).

### O anti-viral aciclovir

O aciclovir, ou (9-[(2-hidroxi-2-toxi)metil]-9H-guanina), é um anti-viral análogo do nucleosídeo guanina acíclico, utilizado no tratamento de infecções por herpes. Foi desenvolvido racionalmente pelos pesquisadores George Hitchings e Gertrude Elion, contemplados com Prêmio Nobel por essa descoberta.

Seu uso como coadjuvante no tratamento de pacientes soro-positivos HIV causou muita expectativa, pois aumentava o tempo de sobrevivência destes pacientes. O aciclovir foi desenvolvido com base no nucleosídeo guanina cíclico, uma base nitrogenada utilizada pelos vírus na construção do seu DNA. Os vírus não reconhecem as nuances estruturais entre o aciclovir, análogo de nucleosídeo acíclico da guanina, e as verdadeiras bases, e utiliza-o na construção de um "falso" DNA. Este DNA, construído com esse erro, induz a morte do vírus por não conseguir desempenhar sua função adequadamente. A Figura 8 ilustra a síntese do aciclovir.

O aciclovir foi sintetizado a partir da acetilação da guanina (35) com anidrido acético, gerando o composto (36). O intermediário acetilado (36) reage com a cadeia lateral (38) na presença de ácido *para*-toluenosulfônico, produto da acilação do dioxolana (37), para formar o derivado glicosídico (39). O derivado glicosídico reage com amônia em metanol, à temperatura ambiente, para fornecer o produto desacetilado, aciclovir (40).

### Sildenafil, viagra®

Viagra® (51), como é conhecido o citrato de sildenafilafil, 5-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazina-1-ilsulfonil)fenil]-1-metil-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazola[4,3-d]pirimidin-7-ona (Figura 9), é um dos mais recentes fármacos a ser incorporado ao arsenal terapêutico, útil para o tratamento da disfunção erétil. Sua introdução causou muita repercussão, tanto no meio científico quanto na sociedade, talvez comparável ao lançamento, em 1995, dos inibidores de proteases anti-HIV.

A disfunção erétil é definida como a incapacidade de manter a ereção com tumescência adequada, necessária à correta relação sexual. Dados do Instituto Nacional de Saúde dos EUA demonstram que a disfunção erétil afeta, em graus variáveis, ca. 20 a 30 milhões dos homens. Essa disfunção afeta 5% dos homens acima de 40 anos e 25% acima de 65 anos.

O Viagra® (51) age através da inibição da enzima fosfodiesterase-5, aumentando o fluxo sanguíneo por

potenciar a vasodilatação dos vasos responsáveis pela irrigação do pênis. Os inibidores de fosfodiesterase-5 foram racionalizados inicialmente para otimizar a circulação coronariana. De fato, os pesquisadores do laboratório Pfizer estavam estudando novos candidatos a protótipos de agentes anti-hipertensivos, anti-angina e falência cardíaca congestiva, quando se deu a descoberta das potencialidades terapêuticas do Viagra® (51).

Sua preparação envolveu o emprego de metodologia sintética composta por nove etapas, conforme ilustrado na Figura 10. A primeira etapa envolveu a metilação do éster etílico do ácido 3-propilpirazola-5-carboxílico (41) com dimetil sulfato sob calor, para gerar o composto (42). Na sequência o intermediário foi hidrolisado, em hidróxido de sódio aquoso, ao ácido correspondente (43). O intermediário (43) foi nitrado com ácido nítrico fumegante, para se obter o produto nitrado (44). O

grupo ácido do composto (44) foi convertido na carboxamida correspondente (45), pelo tratamento com cloreto de tionila seguido de hidróxido de amônio. Na sequência, o grupo nitrado de (45) foi reduzido à amina (46) correspondente com cloreto de tionila em etanol. O grupo amino de (46) foi benzilado com cloreto de 2-etoxibenzoil, na presença de trietilamina, formando (47). Posteriormente, ocorreu a ciclização (48) do intermediário (47), através do emprego de peróxido de hidrogênio em meio básico. O intermediário (48) foi sulfonado para gerar o cloreto de sulfonila (50). A última etapa consistiu na condensação da metil-piperazina com o grupo reativo de (50), gerando o Viagra® (51).

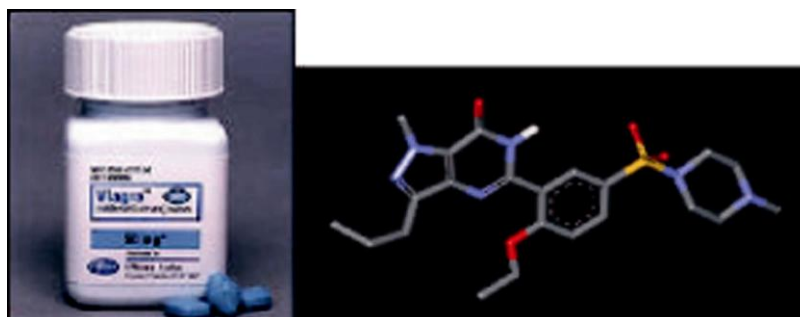


Figura 9: Sildenafil, primeiro fármaco útil para o tratamento da disfunção erétil por via oral.

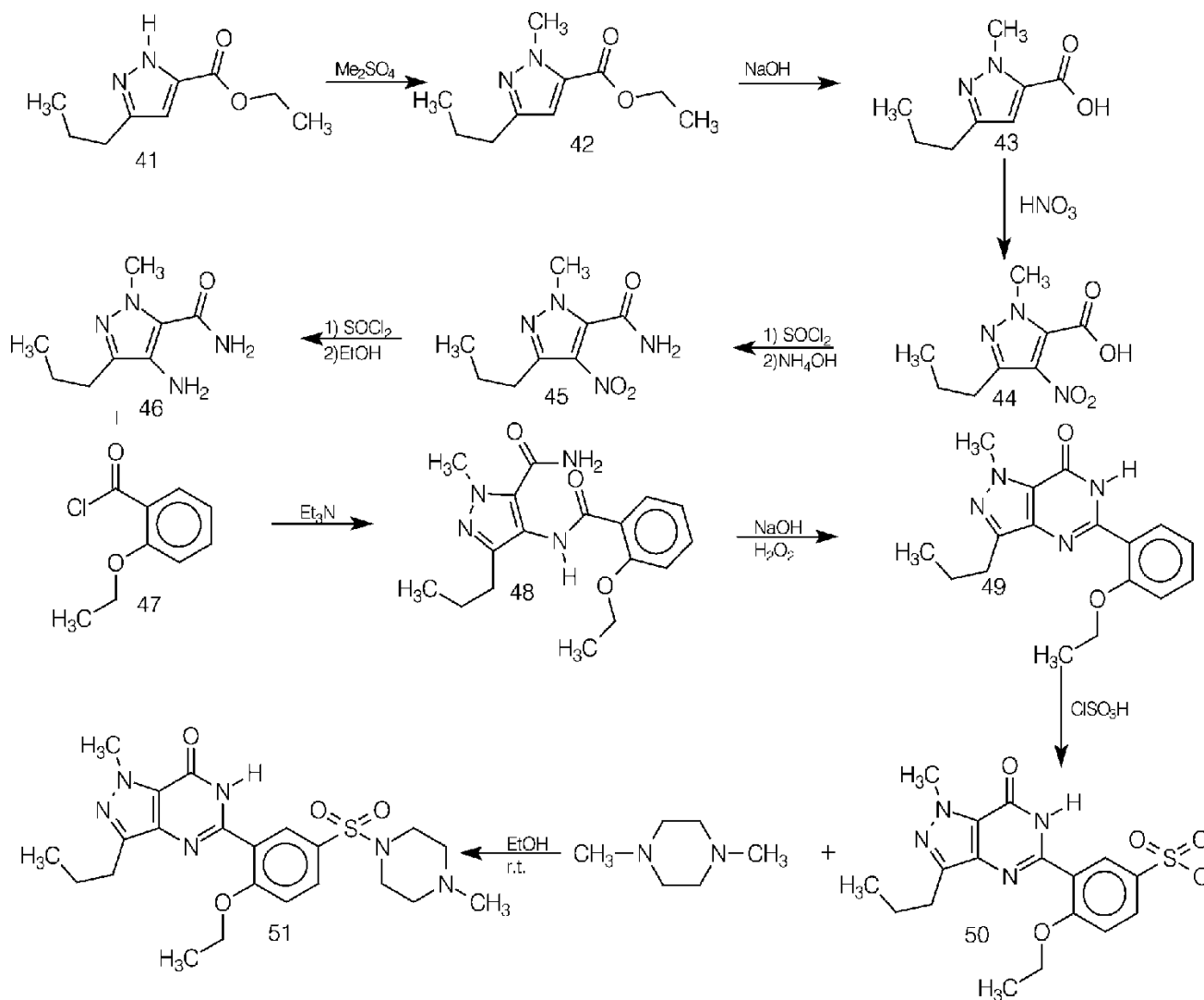


Figura 10: Rota sintética do viagra 51.

## Considerações finais

A síntese de fármacos pode ser considerada uma aplicação nobre da química orgânica sintética, por permitir o acesso a substâncias terapêuticamente úteis, com níveis de complexidade variáveis.

Sua aplicação na busca de novos protótipos de fármacos representa uma grande parcela dos medicamentos disponíveis para uso clínico e movimenta cifras elevadas dentro do mercado mundial. Contudo, a decisão de qual classe terapêutica deverá ser objeto de estudo vai depender das questões que aguardam por resposta. Os países de primeiro mundo, provavelmente, estarão envolvidos na busca de novos fármacos anti-câncer, enquanto os países de terceiro mundo ainda estão carentes por fármacos

para o tratamento de doenças tropicais, tais como a malária.

Atualmente, a busca de novos candidatos a protótipos de fármacos atende a um novo paradigma, onde há necessidade de se buscarem fármacos para o tratamento de enfermidades específicas. O novo paradigma pode ser exemplificado pelo aciclovir, onde através de um planejamento prévio, a molécula deste fármaco, análogo acíclico da guanina, possibilitou “sabotar” o DNA viral, provocando o efeito anti-viral desejado.

## Nota

1. Nome vulgar atribuído ao ácido clorídrico comercial.

**R. Menegatti**, farmacêutico, formado pela Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina (Florianópolis) e mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica do Instituto de Qui-

mica da Universidade Federal do Rio de Janeiro, é aluno de doutorado na mesma instituição. **Carlos A.M. Fraga**, doutor na área de química medicinal, é professor adjunto da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro. **E.J. Barreiro**, doutor pela Université Scientifique et Médicale de Grenoble, França, coordenador do Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas, é professor titular da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

## Para saber mais

BARREIRO, E.J. *Química Nova*, v. 14, n. 3, p. 179-88, 1991.

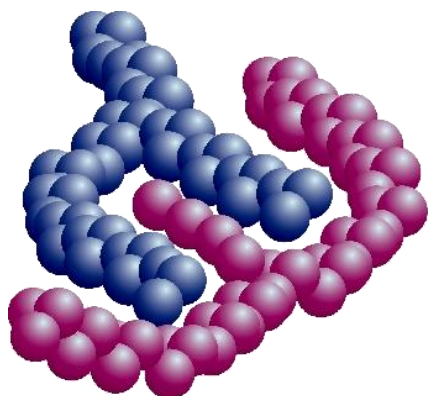
LENDICER, D. *Strategies for organic drug synthesis and design*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1998.

PATRICK, G. *An Introduction to medicinal chemistry*. 1ª ed., Oxford University Press, 1995.

## Na internet

<http://views.vcu.edu/~pgalatin/viagra.html/>





# Razões da Atividade Biológica: Interações Micro- e Biomacro-moléculas

Carlos Alberto Manssour Fraga

As interações de um fármaco com o seu sítio de ação no sistema biológico ocorrem durante a chamada fase farmacodinâmica e são determinadas por forças intermoleculares: interações hidrofóbicas, polares, eletrostáticas e estéricas. Considerando os possíveis modos de interação entre o fármaco e a biofase, podemos classificá-los de maneira genérica em dois grandes grupos; estruturalmente inespecíficos e estruturalmente específicos.

► Interação fármaco-receptor, forças de interação, reconhecimento molecular ◀

## Fármacos estruturalmente inespecíficos

Os fármacos ditos estruturalmente inespecíficos são aqueles que dependem única e exclusivamente de suas propriedades físico-químicas, (coeficiente de partição, pKa) para promoverem o efeito biológico. Os anestésicos gerais são um exemplo clássico de substâncias que pertencem a esta classe de fármacos, uma vez que seu mecanismo de ação envolve a depressão inespecífica de biomembranas lipo-protéicas, elevando o limiar de excitabilidade celular ou a interação inespecífica com sítios hidrofóbicos de proteínas do sistema nervoso central, provocando perda da consciência. Neste caso específico, em que a complexação do fármaco com macromoléculas da biofase dá-se predominantemente através de interações de Van der Waals, a potência do fármaco está diretamente relacionada com a sua lipossolubilidade, como está exemplificado comparativamente na Figura 1, mostrando que o halotano é mais potente que isoflurano (Foye e Williams, 1995).

Em alguns casos, a alteração das propriedades físico-químicas decorrentes de modificações estruturais de um fármaco pode alterar seu mecanismo de interação com a biofase. Um clássico exemplo encontra-se na classe dos anticonvulsivantes. O pen-tobarbital (3) é estruturalmente específico e tem ação sobre o receptor GABA

ionóforo. A simples substituição de um átomo de oxigênio por um átomo de enxofre produz o tiopental (4), cuja lipossolubilidade é maior e tem ação anestésica inespecífica (Figura 2) (Foye *et al.*, 1995, Gringauz, 1997).

## Fármacos estruturalmente específicos

Os fármacos estruturalmente específicos exercem seu efeito biológico pela interação seletiva com uma determinada biomacromolécula alvo, que apresenta na maior parte dos casos propriedades de enzima, proteína sinalizadora (receptor), canal iônico ou ácido nucleico. O reconhecimento do fármaco (micromolécula) pela biomacromolécula depende do arranjo espacial dos grupos funcionais e das propriedades

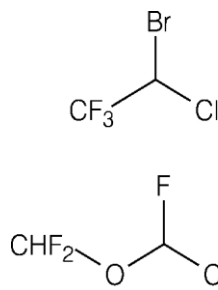
de superfície da micromolécula, que devem ser complementares ao sítio de ligação localizado na macromolécula, o sítio receptor. A complementaridade

necessária para a interação da micromolécula com a biomacromolécula receptora pode ser ilustrada simplificada pelo modelo chave-fechadura (Figura 3). Neste modelo podemos comparar a biomacromolécula com a fechadura, o sítio recep-

tor com o “buraco da fechadura” e as diferentes chaves com ligantes do sítio receptor, isto é, regiões da micromolécula que vão interagir diretamente com a macromolécula. Neste caso específico “abrir a porta” ou “não abrir a porta”

representariam as respostas biológicas desta inte-

Os anestésicos gerais são um exemplo clássico de fármacos estruturalmente inespecíficos, uma vez que seu mecanismo de ação envolve a depressão inespecífica de biomembranas lipo-protéicas



Coeficiente de partição óleo:gás = 224

MAC<sub>50</sub> = 0,7% de 1 atm

MAC<sub>50</sub> = Concentração alveolar mínima necessária para provocar imobilidade em 50% dos pacientes

Coeficiente de partição óleo:gás = 90,8

MAC<sub>50</sub> = 1,15% de 1 atm

Figura 1: Correlação entre as propriedades físico-químicas e a atividade biológica dos fármacos estruturalmente inespecíficos (1) e (2).



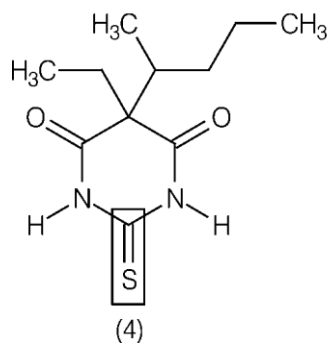
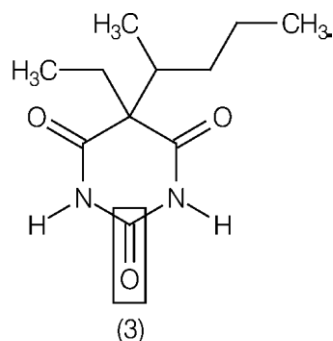


Figura 2: Influência da modificação molecular no mecanismo de ação dos barbituratos

(3) e (4).

ração. A análise da Figura 3 permite-nos evidenciar três principais tipos de chaves: a) a chave original, que se encaixa adequadamente com a fechadura, permitindo a abertura da porta, corresponderia ao agonista natural (endógeno) ou substrato natural, que interage com o sítio receptor da biomacromolécula localizado respectivamente em uma proteína ou enzima, desencadeando uma resposta biológica; b) a chave modificada, com propriedades estruturais que a tornam semelhantes

chave original e permitem seu acesso à fechadura e a abertura da porta, corresponderia a um agonista modificado da biomacromolécula, sintético ou de origem natural, capaz de reconhecer complementarmente o sítio receptor e desencadear uma resposta biológica qualitativamente idêntica àquela do agonista natural; e c) a chave falsa, que apresenta propriedades estruturais mínimas que permitem seu acesso à fechadura, sem ser capaz entretanto de permitir a abertura da porta, corresponderia ao antagonista, sintético ou de origem natural, capaz de ligar-se ao sítio receptor sem promover a resposta biológica e bloqueia a ação do agonista endógeno e/ou modificado, ocasionando

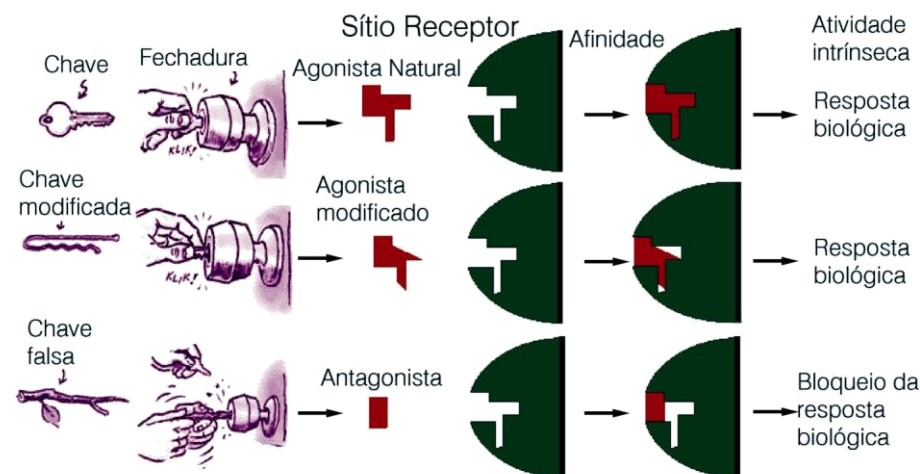


Figura 3: Modelo chave-fechadura e o reconhecimento ligante-receptor.

nando uma resposta qualitativamente inversa àquela do agonista.

Nos três casos podemos distinguir duas etapas relevantes na interação da micromolécula ligante com a biomacromolécula que contém a subunidade receptora:

a) interação ligante-receptor propriamente dita: expressa quantitativamente pelo termo *afinidade*, traduz a capacidade da micromolécula se complexar com o sítio complementar de interação;

b) produção da resposta biológica: expressa quantitativamente pelo termo *atividade intrínseca*, traduz a capacidade do complexo ligante-receptor desencadear uma determinada resposta biológica (Wermuth, 1996).

A Tabela 1 ilustra estas considerações com o exemplo das substâncias (6-8) que atuam como ligantes de receptores benzodiazepínicos, onde o fármaco diazepam (5) atua com propriedades agonistas, responsáveis pelo efeito sedante e anticonvulsivante desta classe terapêutica. Vale a pena destacar que as substâncias (6-8) são ligantes com afinidade distintas, uma vez que são reconhecidas diferentemente pelos sítios localizados no receptor. Neste caso, o composto pirrolbenzodiazepínico (8) é aquele que apresenta maior afinidade pelo receptor benzodiazepínico, seguido do derivado imidazolobenzodiazepínico (7) e por fim o derivado (6). Uma maior afinidade não traduz a capacidade do ligante produzir uma determinada resposta biológica, como podemos evidenciar pela análise comparativa dos

derivados (7) e (6), que apresentam atividades intrínsecas distintas de antagonista e agonista, respectivamente. Considerando-se a ação terapêutica desta classe, predominantemente devida à ação agonista sob receptores benzodiazepínicos, podemos concluir que o derivado (6) é, apesar de apresentar uma menor afinidade por este receptor, um melhor candidato à fármaco que o derivado (7).

#### Forças relevantes para o reconhecimento molecular: Ligante/sítio receptor

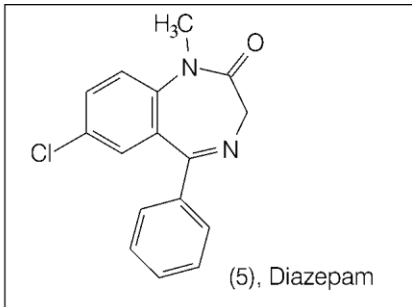
Do ponto de vista qualitativo, o grau de afinidade e a especificidade da ligação micromolécula-(sítio receptor) são determinados por forças intermoleculares: eletrostáticas, de dispersão, hidrofóbicas, ligações de hidrogênio e ligações covalentes (Foye *et al.*, 1995, Gringauz, 1997, Taylor e Kennewell, 1981, Wolff, 1995). Em uma interação fármaco-receptor típica normalmente ocorre uma combinação dessas forças, sendo no entanto necessário estudá-las separadamente, de modo a reconhecer sua natureza e assim propor modelos para interações ligante / sítio receptor.

#### Forças eletrostáticas

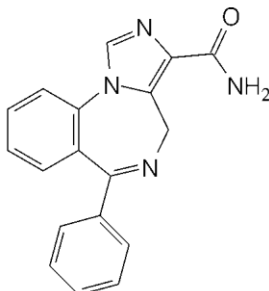
As forças de atração eletrostáticas são aquelas resultantes da interação entre dipolos e/ou íons de cargas opostas, cuja magnitude é diretamente dependente da constante dielétrica do meio e da distância entre as cargas. A água apresenta elevada constante dielétrica ( $\epsilon = 80$ ), devido ao seu momento de dipolo permanente,



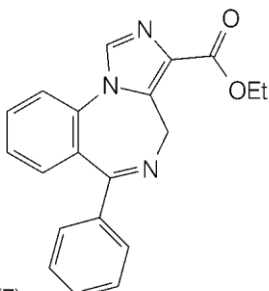
Tabela 1: Afinidade e atividade intrínseca de ligantes de receptores benzodiazepínicos.



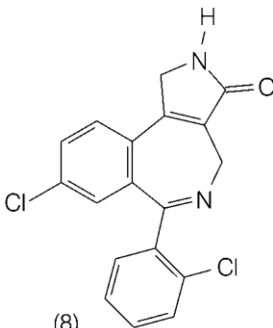
(5), Diazepam



(6)



(7)



(8)

Substância	Afinidade do ligante ensaio de "binding", IC <sub>50</sub> (nM)	Atividade intrínseca do ligante
6	45	agonista
7	7,2	antagonista
8	0,1	agonista

IC<sub>50</sub> = concentração da substância necessária para produzir interação com 50% dos receptores.

podendo diminuir as forças de atração e repulsão entre dois grupos carregados e solvatados. Desta forma, na maior parte dos casos, a interação iônica é precedida de desolvatação dos íons, processo que envolve perdas entálpicas e é favorecido pelo ganho entrópico resultante da formação de moléculas de água livres (Figura 4). A força da ligação iônica, ~5 kcal.mol<sup>-1</sup>, é dependente da diferença de energia da interação íon-íon vs. a energia dos íons solvatados (Figura 4) (Foye *et al.*, 1995, Gringauz, 1997, Taylor e Kennewell, 1981, Wolff, 1995).

Alguns aminoácidos componentes de proteínas apresentam um terceiro

grupo ionizável, além da carboxila e do grupo amina, entre os quais forma-se a ligação peptídica. Este terceiro grupo encontra-se ionizado em pH fisiológico (7,4). É o caso dos aminoácidos básicos, arginina e lisina (com carga positiva) e dos aminoácidos ácidos, glutamato e aspartato (com carga negativa). Fármacos que apresentem grupos carregados negativa ou positivamente podem interagir com aminoácidos presentes em proteínas de sítios receptores. O flurbiprofeno (9), antiinflamatório não esteroide que atua inibindo a enzima prostaglandina endoperóxido sintase (PGHS), provoca sua ação por ligações com resíduos de aminoácidos

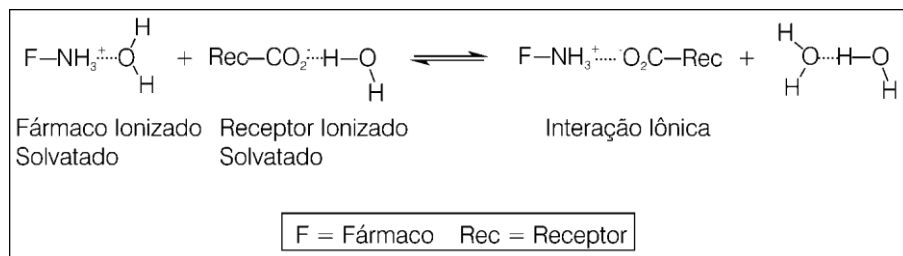


Figura 4: Interações iônicas e o reconhecimento fármaco-receptor.

da enzima, dentre as quais destaca-se a interação do grupamento carboxi-lato da forma ionizada de (9) com o resíduo de arginina na posição 120 da sequência primária desta proteína (Figura 5) (Lages *et al.*, 1998). Vale a pena destacar que uma ligação iônica reforçada por uma ligação de hidrogênio, como no exemplo discutido acima, resulta em expressivo incremento da força de interação de ~10 kcal.mol<sup>-1</sup>.

Adicionalmente, as forças de atração eletrostáticas podem incluir dois tipos de interações, que variam energeticamente entre 1-7 kcal.mol<sup>-1</sup>: a) íon-dipolo, força resultante da interação de um íon e uma espécie neutra polarizável, com carga oposta àquela do íon; e b) dipolo-dipolo, interação entre dois grupamentos com polarizações de cargas opostas (Figura 6) (Foye *et al.*, 1995, Gringauz, 1997, Taylor e Kennewell, 1981, Wolff, 1995). Esta polarização decorrente da diferença de eletro-negatividade entre um heteroátomo,

por exemplo o oxigênio, e um átomo de carbono, produz espécies que apresentam um aumento da densidade eletrônica do heteroátomo e uma redu-

ção da densidade eletrônica sobre o átomo de carbono, como ilustrado na Figura 6, para o grupamento carbonila.

A interação do substrato natural - endoperóxido cíclico de prostaglandina H<sub>2</sub> (10) - com a enzima tromboxana sintase (TXS) (que contém ferro presente no grupo heme), envolve a formação de uma interação íon-dipolo entre o átomo de ferro do grupamento heme e o átomo de oxigênio em C-11, que apresenta carga parcial negativa (Figura 7). Este reconhecimento molecular que leva à transformação da PGH<sub>2</sub> (10) no autácido tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), pode ser explorado no planejamento de fármacos antitrombóticos que atuam como inibidores de TXS (TXSi) (Kato *et al.*, 1985).

### Forças de dispersão

Estas forças atrativas, conhecidas como forças de dispersão de London ou interações de van der Waals, caracterizam-se pela aproximação de moléculas apolares apresentando dipolos induzidos. Estes dipolos são resultado de uma flutuação local transiente (10<sup>-6</sup> s) de densidade eletrônica entre gru-

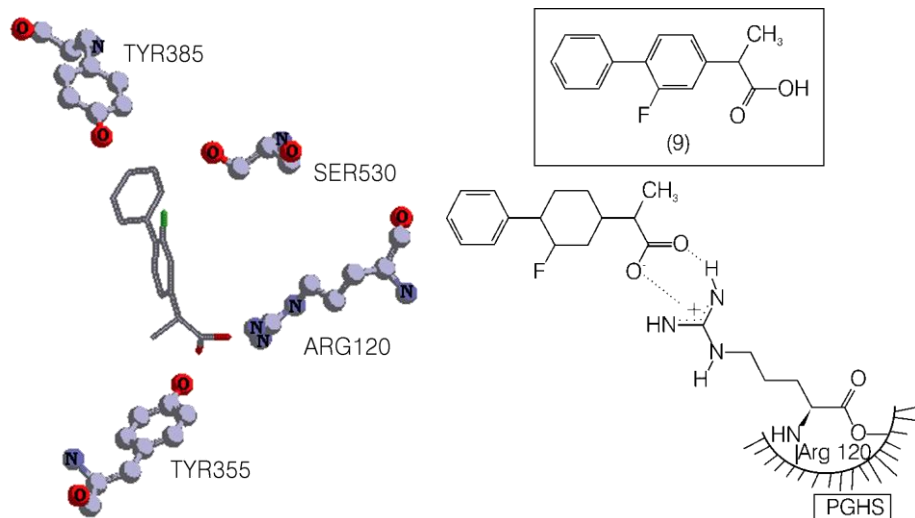


Figura 5: Reconhecimento molecular do flurbiprofeno (9) pelo resíduo Arg<sub>120</sub> do sítio ativo da PGHS, via interação iônica (Lages *et al.*, 1998).

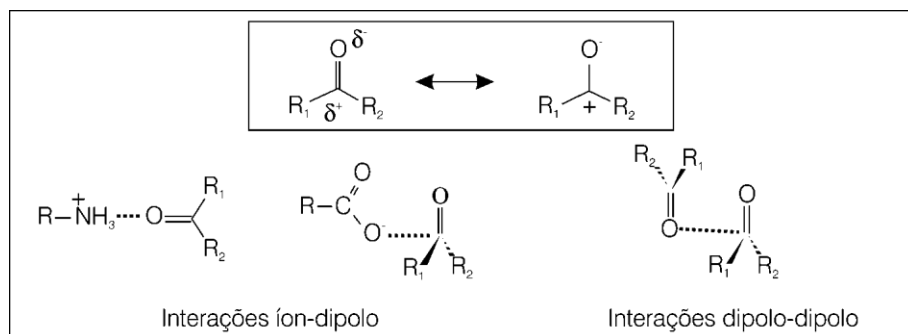


Figura 6: Interações íon-dipolo e o reconhecimento fármaco-receptor.

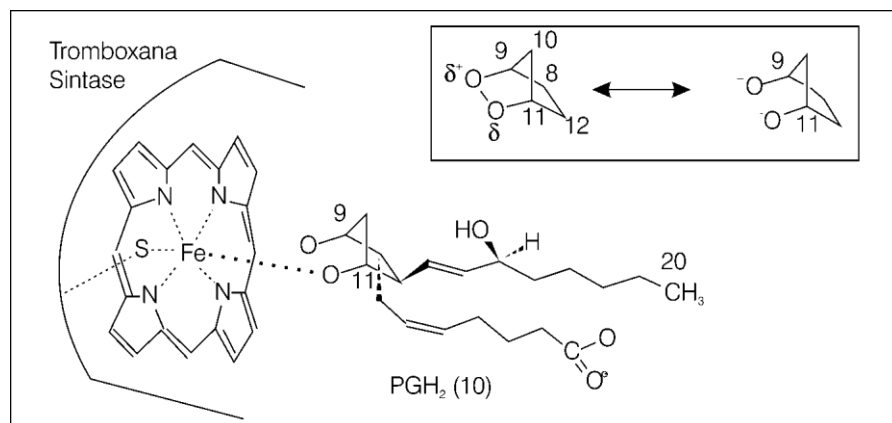


Figura 7: Reconhecimento molecular da PGH<sub>2</sub> (10) pelo resíduo Fe-Heme do sítio ativo da tromboxana Sintase, via interação íon-dipolo.

pos apolares adjacentes, que não apresentam momento de dipolo permanente (Foye *et al.*, 1995, Gringauz, 1997, Taylor e Kennewell, 1981, Wolff, 1995). Normalmente, estas interações de fraca energia (0,5-1,0 kcal.mol<sup>-1</sup>), ocorrem em função da polarização transiente de ligações carbono-hidrogênio (Figura 8) ou carbono-carbono (Figura 9).

Apesar de traduzirem fracas energias de interação, as forças de dispersão são de extrema importância para o processo de reconhecimento molecular do fármaco pelo sítio receptor, uma vez que normalmente se caracterizam por interações múltiplas que, somadas, acarretam contribuições energéticas significativas.

## Interações hidrofóbicas

Como as forças de dispersão, as interações hidrofóbicas são individualmente fracas (~1 kcal.mol<sup>-1</sup>), e ocorrem em função da interação em ca-deias ou sub-unidades apolares. Normalmente, as cadeias ou sub-unidades hidrofóbicas presentes tanto no sítio receptor como no ligante encontram-se organizadamente solvatadas por camadas de moléculas de água. A aproximação das superfícies hidrofóbicas promove o colapso da estrutura organizada da água, permitindo a interação ligante-receptor à custa do ganho entrópico associado à desorganização do sistema (Foye *et al.*, 1995, Gringauz, 1997, Taylor e Kennewell, 1981, Wolff, 1995). Em vista do grande número de sub-unidades hidrofóbicas presentes em peptídeos e fármacos, esta interação pode ser considerada importante para o reconhecimento da micromolécula pela biomacromolécula, como exemplificado na Figura 10 para a interação do fator de ativação

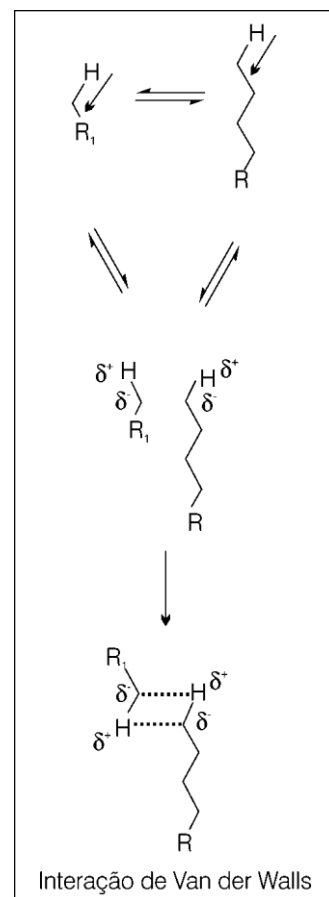


Figura 8: Interações íon-dipolo pela polarização transiente de ligações carbono-hidrogênio.

plaquetária (PAF) com o seu bioreceptor, através do reconhecimento da cadeia alquílica C-16 por uma bolsa lipofílica presente na estrutura da proteína receptora.

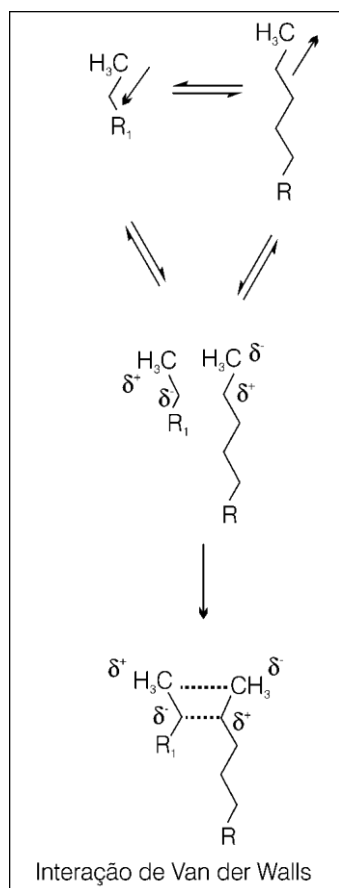


Figura 9: Interações íon-dipolo pela polarização transitória de ligações carbono-carbono.

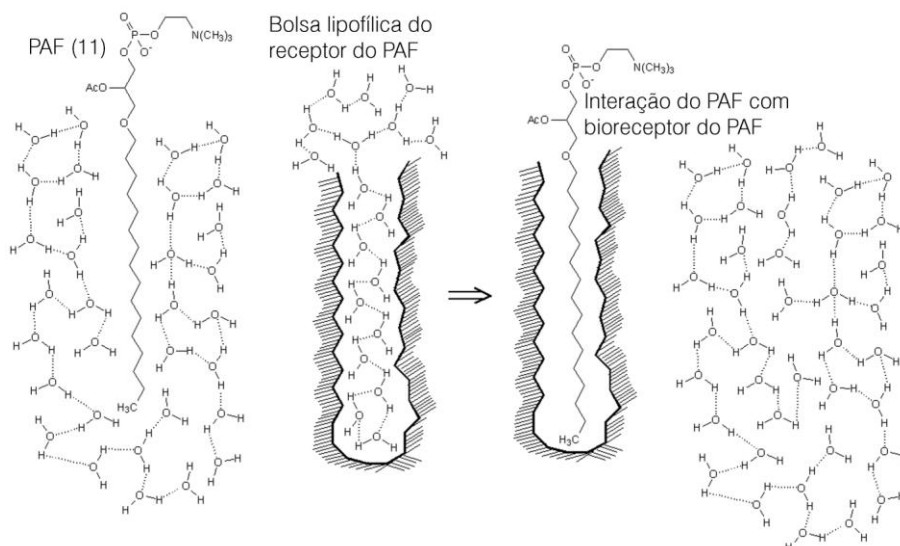


Figura 10: Reconhecimento molecular do PAF (11) via interações hidrofóbicas com a bolsa lipofílica de seu bioreceptor.

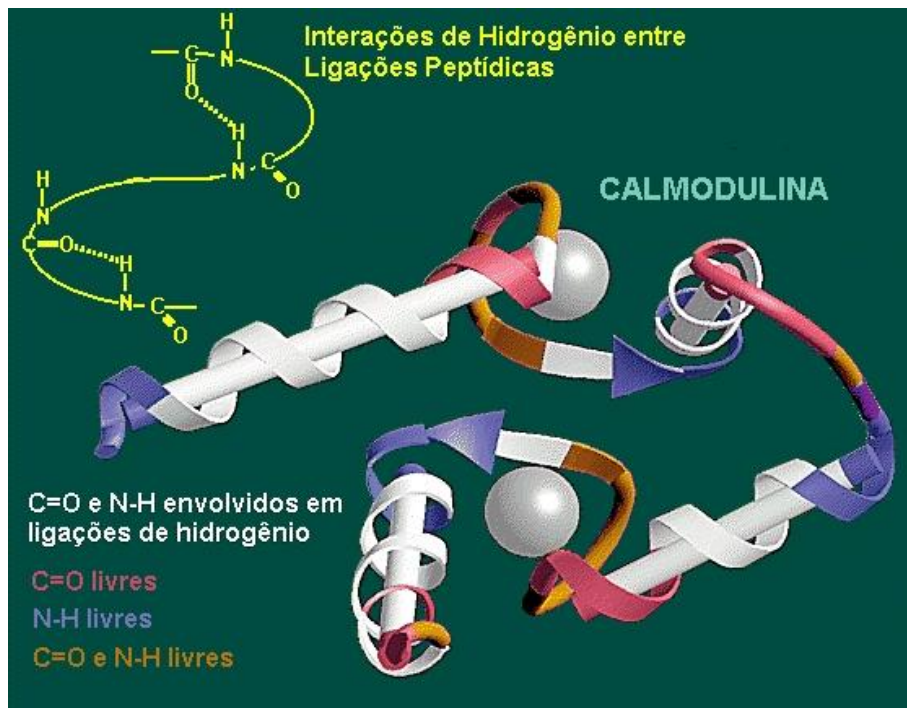


Figura 11: Ligações de hidrogênio e a manutenção da estrutura terciária da calmodulina.

### Ligação de hidrogênio

As ligações de hidrogênio são as mais importantes interações não-covalentes existentes nos sistemas biológicos, sendo responsáveis pela manutenção das conformações bioativas de macromoléculas nobres como  $\alpha$ -hélices de proteínas (Figura 11) e interações purinas-pirimidinas dos ácidos nucleicos (Figura 12) (Foye *et al.*, 1995, Gringauz, 1997, Taylor e Kennewell, 1981, Wolff, 1995).

Estas interações são formadas en-

tre heteroátomos eletronegativos como oxigênio, nitrogênio, enxofre e o átomo de hidrogênio de ligações O-H, N-H e  $\text{CF}_2\text{-H}$  (Erickson e McLoughlin, 1995), como resultado de suas acentuadas polarizações (Figura 13).

Inúmeros exemplos de fármacos que são reconhecidos molecularmente através de ligações de hidrogênio podem ser citados; dentre eles podemos destacar ilustrativamente a interação do antiviral saquinavir (13) com o sítio ativo da protease do vírus HIV-1 (Figura 14) (Leung e Fairlie, 2000). O reconhecimento do inibidor enzimático (13) envolve fundamentalmente a participação de ligações de hidrogênio com resíduos de aminoácidos do sítio ativo, diretamente ou intermediada por moléculas de água (Figura 14).

### Ligação covalente

As interações intermoleculares envolvendo a formação de ligações covalentes são de elevada energia, (77-88  $\text{kcal.mol}^{-1}$ ), considerando que na temperatura usual dos sistemas biológicos (30-40  $^{\circ}\text{C}$ ), ligações mais fortes que 10  $\text{kcal.mol}^{-1}$  dificilmente são clivadas em processos não enzimáticos. Isto implica que complexos fármaco-receptor envolvendo ligações desta natureza são raramente desfeitos, culminando com uma inibição

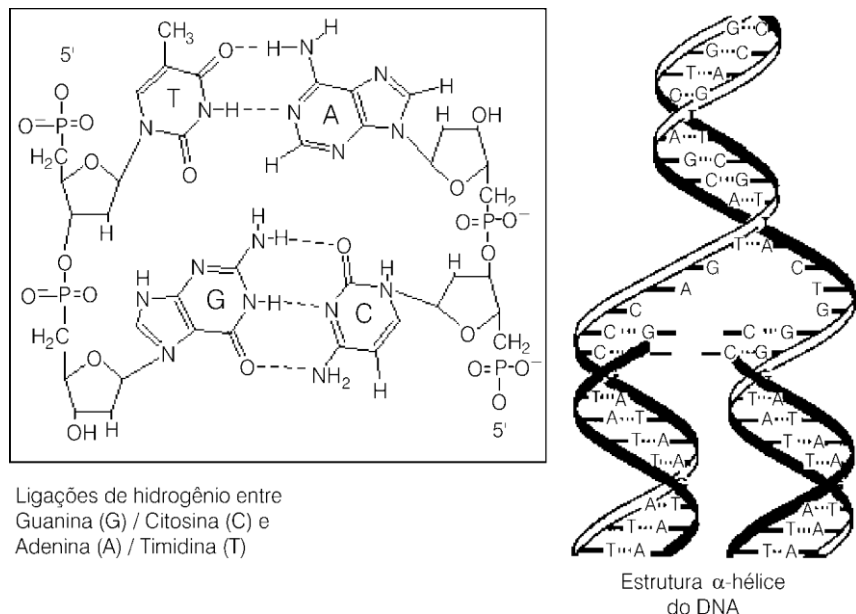


Figura 12: Ligações de hidrogênio e a manutenção da estrutura dupla fita do DNA.

enzimática irreversível ou inativação do sítio receptor (Foye *et al.*, 1995, Grin-gauz, 1997, Taylor e Kennewell, 1981, Wolff, 1995).

Esta interação, envolvendo a formação de uma ligação sigma entre dois átomos que contribuem cada qual com um elétron, ocorrem com fármacos que apresentam grupamentos com acentuado caráter eletrofílico e bionucleó-filos orgânicos. A aspirina (14) e a benzilpenicilina (15) (Foye *et al.*, 1995, Gringauz, 1997) são dois exemplos de fármacos que atuam como inibidores enzimáticos irreversíveis, cujo reconhecimento molecular envolve a formação de ligações covalentes.

O ácido acetil-salicílico (14) apresenta propriedades anti-inflamatórias e analgésicas decorrentes do bloqueio da biossíntese de prostaglandinas.

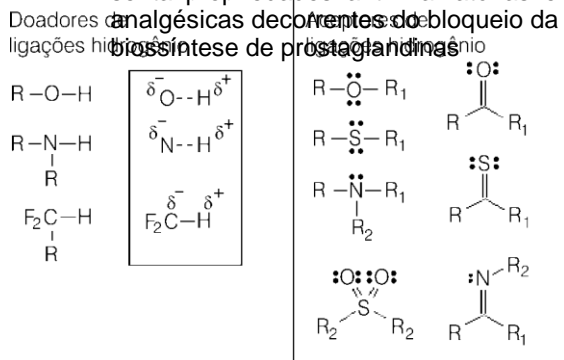


Figura 13: Principais grupos doadores e aceptores de ligações de hidrogênio.

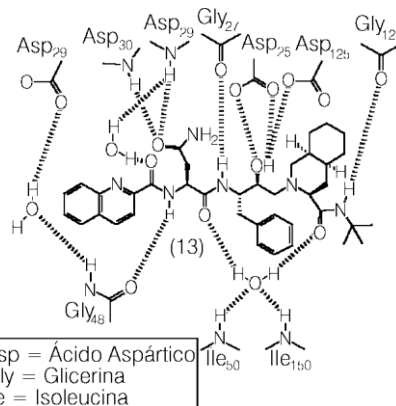


Figura 14: Reconhecimento molecular do antiviral saquinavir (13) pelo sítio ativo da protease do HIV-1, via interações de hidro-gênio (Leung *et al.*, 2000).

inflamatogênicas e pró-algésicas, devido à inibição da enzima prostaglandina endoperóxido sintase (PGHS). Esta interação fármaco-receptor é de natu-

ção de uma ligação covalente resultante do ataque nucleofílico da hidroxila do aminoácido serina<sub>530</sub> ao grupamento eletrofílico acetila presente em (14) (Figura 15).

Um outro exemplo diz respeito ao mecanismo de ação da benzilpenicilina (15) e outras penicilinas sintéticas, que atuam inibindo a D,D-carboxipeptidase, enzima responsável pela formação de ligações peptídicas cruzadas na peptidoglicana da parede celular bacteriana, através de processos de transpeptidação (Figura 16). O reconhecimento molecular do fármaco (15) pelo sítio catalítico da enzima é função de sua similaridade estrutural com a subunidade terminal D-Ala-D-Ala da peptidoglicana. Entretanto, a ligação peptídica inclusa no anel  $\beta$ -lactâmico de (15) caracteriza-se como um centro altamente eletrofílico, como ilustra o mapa de densidade eletrônica descrito na Figura 16. Desta forma, o ataque nucleofílico da hidroxila do resíduo serina da tríade catalítica da enzima ao centro eletrofílico de (15) promove a abertura do anel de quatro

membros e a formação de uma ligação covalente, responsável pela inibição irreversível da enzima (Figura 16).

#### A estereoquímica e o reconhecimento molecular: Ligante / sítio receptor

Apesar do modelo chave-fechadura ser útil na compreensão dos eventos envolvidos no reconhecimento molecular ligante-receptor, este modelo é uma representação grosseira da realidade, uma vez que a interação entre a biomacromolécula e a micromolécula apresenta natureza tridimensional dinâmica. Desta forma, a dimensão molecular do ligante, as distâncias interatômicas e o arranjo espacial entre os grupamentos farmacofóricos constituem aspectos fundamentais na compreensão de diferenças na interação fármaco-receptor. A Figura 17 ilustra a natureza 3D do complexo bio-macromolécula-micromolécula, com destaque para o arranjo espacial dos aminoácidos que constituem o sítio ativo (figura adaptada da obtida em [pdb.life.nthu.edu.tw/](http://pdb.life.nthu.edu.tw/))

#### Configuração absoluta e atividade biológica

Um dos primeiros relatos da literatura que indicava a relevância da estereoquímica, mais particularmente da configuração absoluta na atividade biológica, foi feito por Piutti (1886), descrevendo o isolamento e as diferentes propriedades gustativas dos enantiômeros do aminoácido asparagina (16) (Figura 18). Essas diferenças de



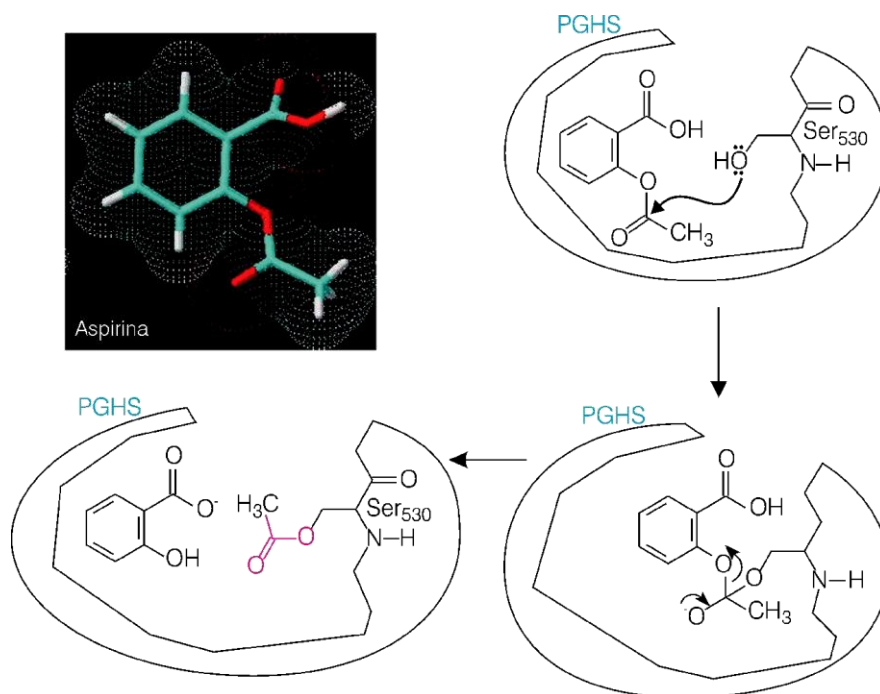


Figura 15: Mecanismo de Inibição irreversível da PGHS pela aspirina (14), via formação de ligação covalente.

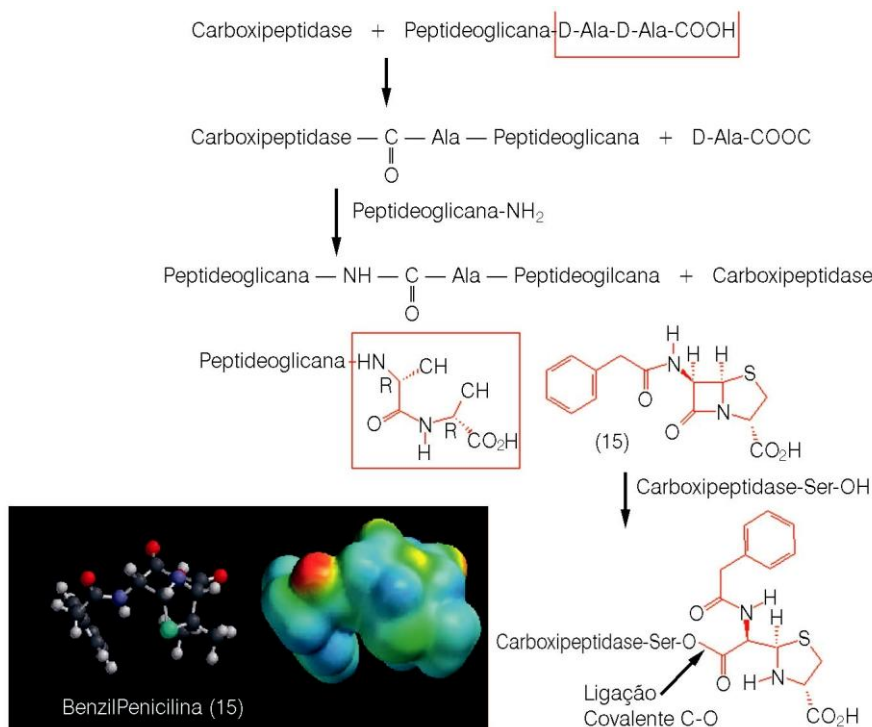


Figura 16: Mecanismo de inibição irreversível da carboxipeptidase bacteriana pela benzilpenicilina (15), via formação de ligação covalente.

propriedades organolépticas expressavam diferentes modos de reconhecimento molecular do ligante pelo sítio receptor localizado nas papilas gustativas, traduzindo sensações distintas.

Entretanto, o sentimento da importância da configuração absoluta na

atividade biológica permaneceu adormecido até a década de 60, quando ocorreu a tragédia decorrente do uso indiscriminado da forma racêmica do sedativo talidomida (17) por gestantes, resultando no nascimento de aproximadamente 12.000 crianças deforma-

das (Barreiro *et al.*, 1997). Posteriormente, o estudo do metabolismo de (17) permitiu evidenciar que o enantiômero (S) era seletivamente oxidado levando à formação de espécies eletro-fílicas reativas do tipo areno-óxido, que reagem com nucleófilos bioorgânicos, induzindo teratogenicidade, enquanto o antípoda (R) era responsável pelas propriedades sedativas e analgésicas (Figura 19) (Knoche e Blaschke, 1994).

Este episódio foi o marco de nova era no desenvolvimento de novos fármacos, onde a quiralidade passou a ter destaque e a investigação cuidadosa do comportamento de fármacos quirais (Borman, 1990) ou homoquirais (Ariens, 1993) frente a procesos capazes de influenciar tanto a fase farmacocinética (Wainer, 1993) (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação), quanto a fase farmacodinâmica (Wainer, 1993) (interação fármaco-receptor), como passaram a ser fundamentais antes de sua liberação para uso clínico.

O perfil biológico diferente de substâncias quirais foi pioneiramente racionalizado por Easson e Stedman (1933) (Testa, 1990), que propuseram que o reconhecimento molecular de um ligante, que apresente um simples carbono assimétrico pelo bioreceptor, deveria envolver a participação de pelo menos três pontos. Neste caso, o reconhecimento do antípoda correspondente ao fármaco hipotético pelo mesmo sítio receptor não seria tão eficaz devido à perda de um ou mais pontos de interação complementar. Um exemplo desta aproximação, co-nhecida como modelo de três pontos de Easson-Stedman (Easson e Stedman, 1933) está ilustrada na Figura 20, considerando o mecanismo de reconhecimento estereoespecífico do propranolol (18) pelos receptores  $\beta$ -adrenérgicos. O enantiômero (S)-(18) é reconhecido por estes receptores através de três principais pontos de interação: a) sítio de interação hidrofóbica, que reconhece o grupamento lipofílico naftila de (18); b) sítio de doador de ligação de hidrogênio, que reconhece o átomo de oxigênio da hidroxila da cadeia lateral de (18); c) sítio de alta densidade eletrônica, que reconhece o grupamento amina da cadeia lateral, através de interações do

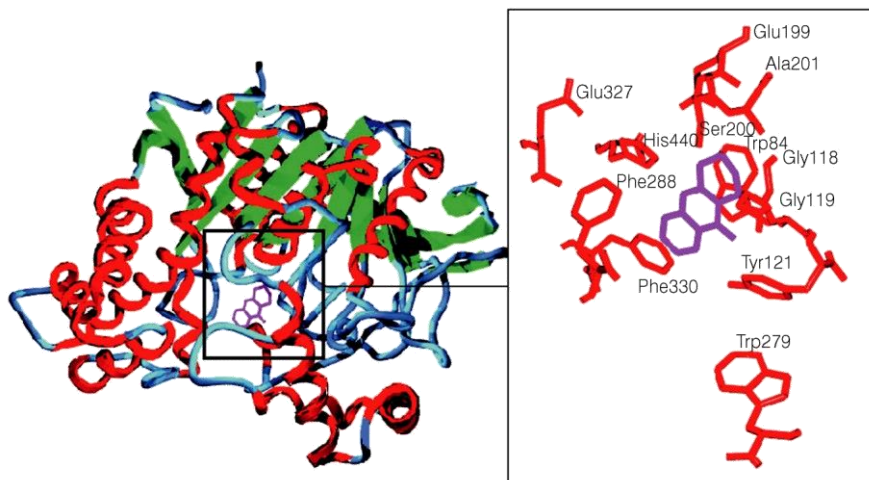
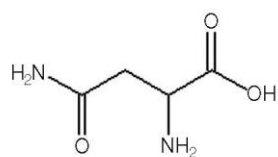


Figura 17: Representação tridimensional do complexo da acetilcolinesterase com o inibidor tacrina (rosa), com destaque para os resíduos de aminoácidos que compõem o sítio re-ceptor (vermelho).

tipo íon-dipolo. Neste caso particular, o enantiômero (R)-(18) apresenta-se praticamente destituído das propriedades  $\beta$ -bloqueadoras terapêuticamente úteis para o tratamento da angina, devido à menor afinidade decorrente

da perda do ponto de interação (b), apresentando por sua vez propriedades indesejadas relacionadas à inibição da conversão do hormônio da tireóide tiroxina à triiodotironina.

Assim, segundo as regras de nomenclatura recomendadas pela IUPAC (1996), dizemos que o enantiômero terapêuticamente útil do propranolol, o (S)-(18), que apresenta maior afinidade e potência pelos receptores



Asparagina (16)

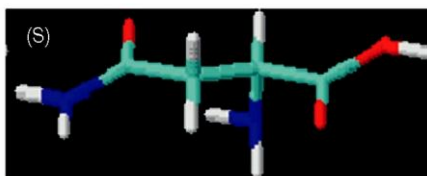
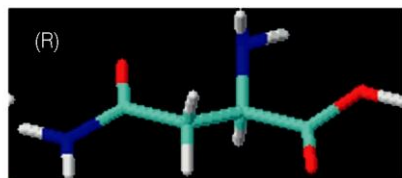


Figura 18: Estereoisômeros da asparagina (16).

$\beta$ -adrenérgicos, deve ser chamado de 'eutômero', enquanto aquele que apresenta propriedades indesejadas, ou caracteriza-se como um ligante de menor afinidade pelo bioreceptor, o (R)-(18), deve ser chamado de 'distômero'.

As diferenças de atividade intrínseca de fármacos enantioméricos que apresentam idênticas propriedades físico-químicas, excetuando-se o desvio do plano da luz polarizada, é função da natureza quiral dos aminoácidos, componentes da grande maioria de biomacromoléculas, que se caracterizam como alvos terapêuticos "opticamente ativos". Então, a interação entre antípodas do fármaco quiral com receptores quirais, leva à formação de complexos fármaco-receptor diastereoisoméricos que apresentam propriedades físico-químicas e energias diferentes, podendo portanto elicitar respostas biológicas distintas (Barreiro *et al.*, 1997); veja também artigo sobre quiralidade, na p. 32.

### Configuração relativa e atividade biológica

De forma análoga, alterações da configuração relativa dos grupamentos farmacofóricos de um ligante alicíclico ou olefínico também podem repercutir diretamente no seu reconhecimento pelo bioreceptor, uma vez

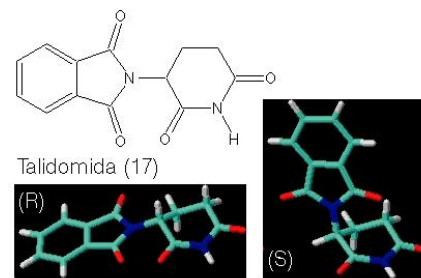


Figura 19: Estereoisômeros da talidomida (17).

que as diferenças de arranjo espacial dos grupos envolvidos nas interações com o sítio receptor implicam em perda de complementaridade e, conseqüentemente, em perda de afinidade e atividade intrínseca, como ilustra a Figura 21 (Foye e Williams, 1995, Gringauz,

1997, Barreiro *et al.*, 1997, Wainer, 1993). Um exemplo clássico que ilustra a importância da isomeria geométrica na atividade biológica diz respeito ao desenvolvimento do estrogênio sintético *trans*-dietilestilbestrol (19), cuja configuração relativa dos grupamentos para-hidroxifenila mimetiza o arranjo espacial adotado pelas hidroxilas que apresentam caráter farmacofórico para o reconhecimento do ligante natural, *i.e.* hormônio estradiol (20), pelos receptores de estrogênio intracelulares (Figura 22). O estereoisômero *cis* do dietilestilbestrol (21) apresenta distância entre os grupamentos farmacofóricos inferior àquela necessária para o adequado reconhecimento pelo bioreceptor e, conseqüentemente, apresenta atividade estrogênica 14 vezes menos potente que aquela do derivado *trans* correspondente (19) (Figura 22).

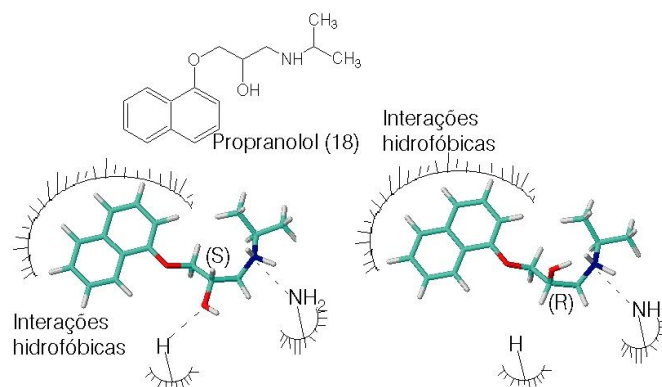


Figura 20: Reconhecimento molecular dos grupamentos farmacofóricos dos enantiômeros do propranolol (18).

## Conformação e atividade biológica

As variações de arranjo espacial envolvendo a rotação de ligações covalentes sigma, associadas a um custo energético normalmente inferior a  $10 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , são chamadas 'conformações'. Este tipo particular de estereoisomeria é extremamente relevante para o reconhecimento molecular de uma série de mediadores químicos endógenos como dopamina, serotonina, histamina e acetilcolina, explorando os seus diferentes perfis de atividade biológica dependentes da modulação de diferentes subtipos de receptores, como  $D_1/D_2/D_3/D_4/D_5$ ,  $5-HT_1/5-HT_2/5-HT_3$ ,  $H_1/H_2/H_3$  e muscarínicos/nicotínicos, respectivamente (Casy e Dewar, 1993).

A acetilcolina, importante neurotransmissor do sistema nervoso parasimpático, é capaz de sensibilizar dois subtipos de receptores: os receptores muscarínicos predominantemente localizados no sistema nervoso periférico e os receptores nicotínicos localizados predominantemente no sistema nervoso central. Entretanto, os diferentes efeitos biológicos elicitados são decorrentes das interações de diferentes arranjos espaciais dos grupos farmacofóricos da acetilcolina com o sítio receptor correspondente (Foye e Williams, 1995, Casy e Dewar, 1993), isto é, grupo acetato e o grupo amônio quaternário, que podem preferencialmente adotar uma conformação de afastamento máximo, conhecida como antiperiplanar (IUPAC, 1996) ou conformações onde estes grupos apresentam um ângulo de  $60^\circ$ .

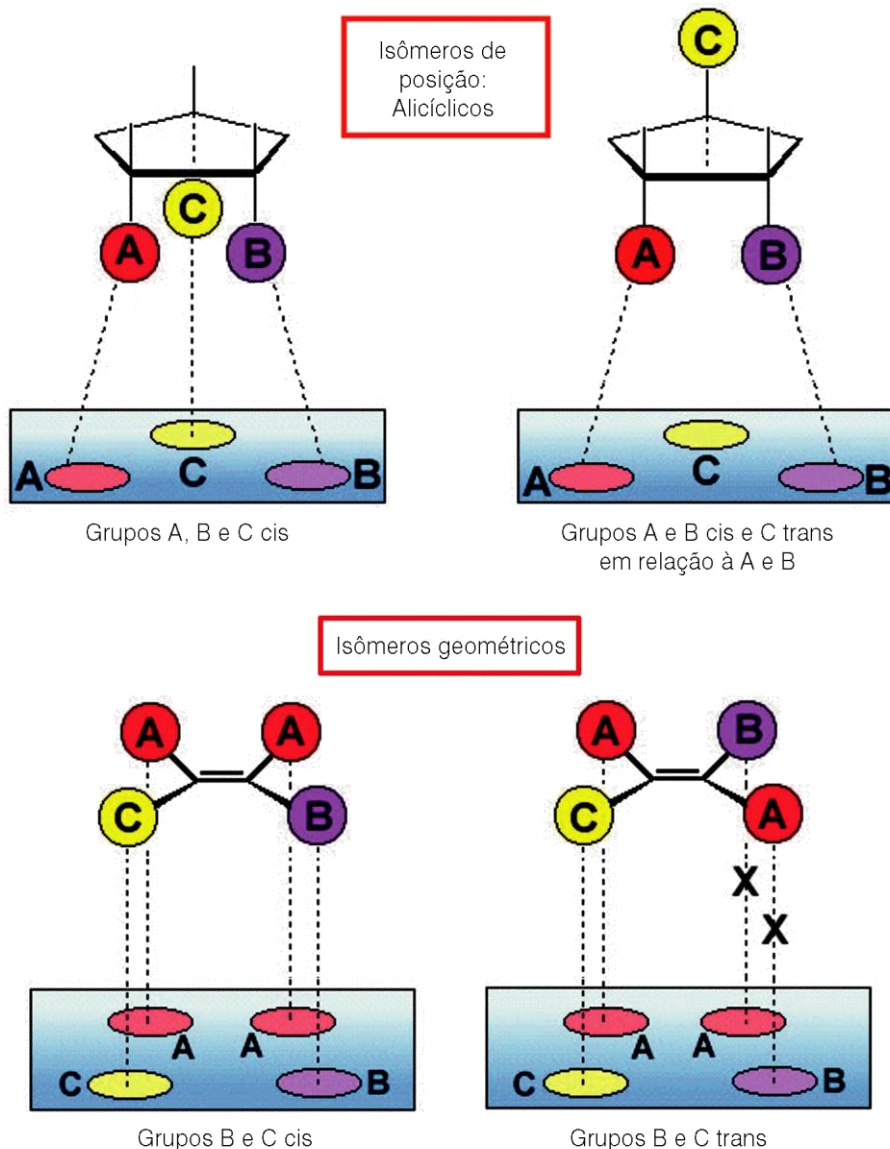


Figura 21: Configuração relativa e o reconhecimento molecular ligante receptor.

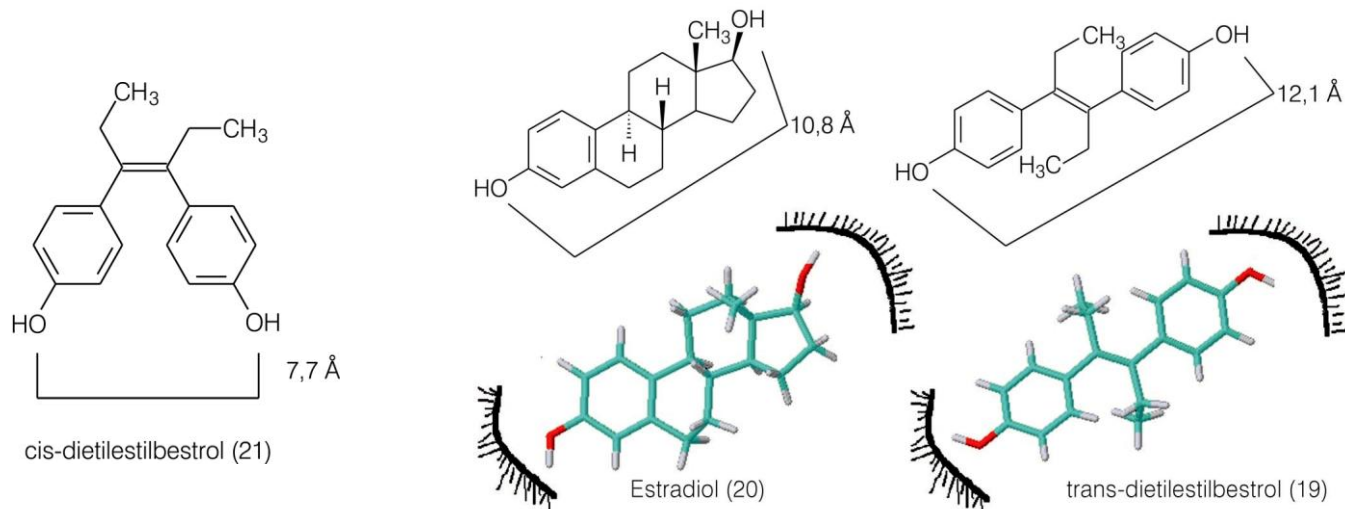


Figura 22: Reconhecimento molecular dos grupos farmacofóricos dos estereoisômeros *trans* e *cis*-dietilestilbestrol (21).



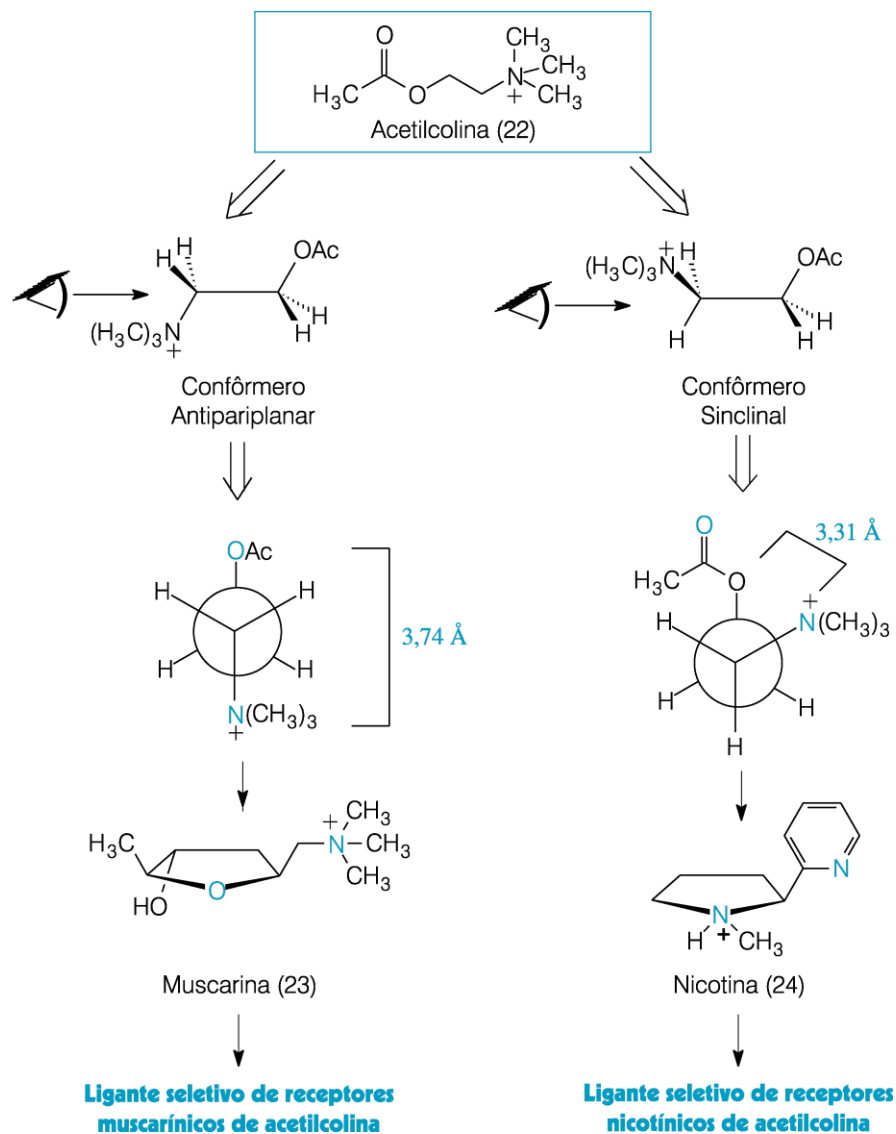


Figura 23: Variações conformacionais da acetilcolina (22) e o reconhecimento molecular seletivo dos grupamentos farmacofóricos pelos receptor muscarínicos e nicotínicos.

entre si, conhecidas como sinclinais (IUPAC, 1996) (Figura 23). O reconhecimento seletivo dos ligantes de origem natural muscarina (23) e nicotina (24) por estes subtipos de receptores, permitiu evidenciar que a conformação antiperiplanar de (22) é responsável pela interação com os receptores muscarínicos, enquanto a conformação sinclinal de (22) é responsável pela interação com o subtipo nicotínico (Foye e Williams, 1995, Casy e Dewar, 1993).

## Considerações finais

Os aspectos abordados nesta comunicação destacam a interdisciplinaridade característica da química medicinal e tornam evidentes que a compreensão das razões moleculares

da atividade biológica dependem da completa caracterização das propriedades físico-químico-estruturais da micromolécula que codificam uma mensagem, que será lida após atingir um endereço específico: a biomacromolécula receptora. Acentuaram-se também as propriedades estereoquímicas das moléculas e sua importância sobre a formação de interações entre os ligantes e o sítio receptor.

## Agradecimentos

O autor agradece ao Prof. Carlos Rangel Rodrigues (LASSBio - Faculdade de Farmácia - UFRJ) pelo auxílio na confecção da Figura 17.

Carlos Alberto Manssour Fraga (cmfraga@pharma.ufrj.br), farmacêutico formado pela Faculdade de Far-

mácia da UFRJ (1988), mestre (1991) e doutor (1994) em química orgânica pelo Instituto de Química da UFRJ, é professor adjunto da Faculdade de Farmácia da UFRJ (desde 1996) e orientador do programa de pós-graduação em química orgânica do Instituto de Química da UFRJ. Também é pesquisador do LASSBio, atuando na área de química medicinal e síntese orgânica.

## Referências bibliográficas

- ARIENS, E.J. *Trends Pharmacol. Sci.*, v. 14, p. 68, 1993.
- BARREIRO, E.J.; FERREIRA, V.F. e COSTA, P.R.R. *Química Nova*, v. 20, p. 647, 1997.
- BORMAN, S. *Chem Eng. News*, v. 11, 1990.
- CASY, A.F. e DEWAR, G.H. *The steric factor in medicinal chemistry - dissymmetric probes of pharmacological receptors*. Nova Iorque: Plenum Press, 1993.
- EASSON, L.H. e STEDMAN, E. *Biochem. J.*, v. 27, p. 1257, 1933.
- ERICKSON, J.A. e MCLOUGHLIN, J.I. *J. Org. Chem.*, v. 60, p. 1626, 1995.
- FOYE, W.O.; LEMKE, T.L. e WILLIAMS, D.A. *Principles of medicinal chemistry*. Baltimore: Lea & Febiger, 1995.
- GRINGAUZ, A. *Introduction to medicinal chemistry - How drug act and why*. Weinheim: Wiley-VCH, 1997.
- KATO, K.; OHKAWA, S.; TERAOKA, S.; TERASHITA, Z. e NISHIKAWA, K. *J. Med. Chem.*, v. 28, p. 287, 1985.
- KNOCH, B. e BLASCHKE, G. *Chirality*, v. 6, p. 221, 1994.
- LAGES, A.S.; ROMEIRO, N.C.; FRAGA, C.A.M. e BARREIRO, E.J. *Química Nova*, v. 21, p. 761, 1998.
- LEUNG, D.; ABBENANTE, G. e FAIRLIE, D.P. *J. Med. Chem.*, v. 43, p. 305-341, 2000.
- PIUTTI, A. *Compt. Rend.*, v. 103, p. 134, 1886.
- STOSCHITZKY, K.; LINDNER, W. e KLEIN, W. *Trends Pharmacol. Sci.*, v. 15, p. 102, 1994.
- TAYLOR, J.B. e KENNEWELL, P.D. *Introductory medicinal chemistry*. Nova Iorque: John Wiley & Sons, 1981.
- TESTA, B. *Acta Pharm. Nord.*, v. 2, p. 137-144, 1990.
- IUPAC, Comissão de nomenclatura em química orgânica, Seção E: estereoquímica (recomendações 1996). *Pure Appl. Chem.*, v. 68, p. 2193-2222, 1996.
- WAINER, I. *Drug stereochemistry - analytical methods and pharmacology*. Nova Iorque: Marcel Dekker, 1993.
- WERMUTH, C.G. *The practice of medicinal chemistry*. London: Academic Press, 1996.
- WERMUTH, C.G.; GANELLIN, C.R.; LINDBERG, P. e MITSCHER, L.A. *Pure Appl. Chem.*, v. 70, p. 1129, 1998.
- WOLFF, M.E. *Burger's medicinal chemistry and drug discovery*. Nova Iorque: John Wiley & Sons, 1995.





## ASPECTOS TECNOLÓGICOS DE OPERAÇÕES UNITÁRIAS MINISTRADOS NO 2º ANO DO CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

Rubens Gedraite<sup>1</sup>, Edson Roberto Tavoraro<sup>1</sup>, Luiz Henrique Schiavon<sup>1</sup>, Maria Lucila Ujvari de Teves<sup>2</sup>, Alice A. da Matta Chasin<sup>2</sup> e Maria Cristina Santos Gedraite<sup>3</sup>

Faculdades Oswaldo Cruz – Escola  
Superior de Química<sup>1</sup>  
R. Brigadeiro Galvão, nº 540  
[esq@oswaldocruz.br](mailto:esq@oswaldocruz.br)

Faculdades Oswaldo Cruz –  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
e Bioquímicas<sup>2</sup>  
R. Brigadeiro Galvão, nº 540  
[ujvari@uol.com.br](mailto:ujvari@uol.com.br)

Faculdade Paulistana de Ciências e  
Letras – Departamento de Psicologia<sup>3</sup>  
R. Madre Cabrini, nº 33  
[gedraite@uol.com.br](mailto:gedraite@uol.com.br)

**Resumo:** Este trabalho relata a experiência vivenciada em conjunto pelos alunos dos cursos de Engenharia Química, Farmácia e Química, das Faculdades Oswaldo Cruz, tendo como tema o tratamento dos efluentes líquidos gerados nos diversos laboratórios da Faculdade. Escolheu-se como produto a ser recuperado o ácido salicílico, por ser este produto gerado em maior quantidade e também por poder ser reutilizado em experimento posterior para a produção de aspirina (evitando, assim, a compra de reagente novo). O trabalho testou três processos de purificação do ácido salicílico. Com base nos resultados obtidos, chegou-se à conclusão que um dos processos de recuperação é viável técnica e economicamente e que este trabalho contribuiu para criar nos alunos uma maior conscientização acerca da proteção ao meio ambiente, estimulando a busca de inter-relacionamento entre os diversos campos de conhecimento. Um outro aspecto a ser destacado é o aproveitamento do tema desenvolvido no trabalho para abordar o ensino de tópicos fundamentais do assunto Operações Unitárias da Indústria Química aos alunos matriculados na disciplina Introdução à Engenharia Química, oferecida na segunda série do curso. Neste contexto, alguns aspectos tecnológicos da disciplina, entendidos como fundamentais, são enfocados de modo prático, numa abordagem mais adequada para o aluno do curso noturno, que apresenta grande heterogeneidade na sua formação básica. Os resultados esperados serão avaliados quando os alunos alcançarem as disciplinas tecnológicas do curso. Este trabalho relata a experiência vivenciada em conjunto pelos alunos dos cursos de Engenharia Química, Farmácia e Química, das Faculdades Oswaldo Cruz, tendo como tema o tratamento dos efluentes líquidos gerados nos diversos laboratórios da Faculdade. Escolheu-se como produto a ser recuperado o ácido salicílico, por ser este produto gerado em maior quantidade e também por poder ser reutilizado em experimento posterior para a produção de aspirina (evitando, assim, a compra de reagente novo). O trabalho testou três processos de purificação do ácido salicílico. Com base nos resultados obtidos, chegou-se à conclusão que um dos processos de recuperação é viável técnica e economicamente e que este trabalho contribuiu para criar nos alunos uma maior conscientização acerca da proteção ao meio ambiente, estimulando a busca de inter-relacionamento entre os diversos campos de conhecimento. Um outro aspecto a ser destacado é o aproveitamento do tema desenvolvido no trabalho para abordar o ensino de tópicos fundamentais do assunto Operações Unitárias da Indústria Química aos alunos matriculados na disciplina Introdução à Engenharia Química, oferecida na segunda série do curso. Neste contexto, alguns aspectos tecnológicos da disciplina, entendidos como fundamentais, são enfocados de modo prático, numa abordagem mais adequada para o aluno do curso noturno, que apresenta grande heterogeneidade na sua formação básica. Os resultados esperados serão avaliados quando os alunos alcançarem as disciplinas tecnológicas do curso.

**Palavras-chave:** Operações Unitárias, Ensino de Engenharia, Tratamento de Resíduos, Conscientização Ambiental.

Este trabalho nasceu da iniciativa de um grupo de professores dos cursos de graduação da Escola Superior de Química (Química Industrial e Engenharia Química), da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras (Licenciatura e Bacharelado em Química) e da Faculdade de Ciências Farmacêuticas e Bioquímicas das Faculdades Oswaldo Cruz, de tentar recuperar alguns dos produtos químicos contidos nos efluentes gerados nos diversos laboratórios de química da instituição de ensino. Teve por objetivos estudar o processo de recuperação do ácido salicílico contido nos efluentes produzidos nas aulas de laboratório da disciplina Química Orgânica. No desenvolvimento do trabalho foram contemplados os seguintes itens:

- 21 Comparação de diferentes técnicas de re-cristalização do ácido salicílico visando a sua purificação e obtenção de melhor rendimento no processo de recuperação deste produto;
- 22 reaproveitamento do ácido salicílico recuperado como matéria prima para outras sínteses químicas realizadas em aulas subsequentes;
- 23 desenvolvimento de uma conscientização ambiental dentre o corpo discente e docente da instituição de ensino superior; e
- 24 evitar o desperdício de produto químico que pode ser reutilizado.

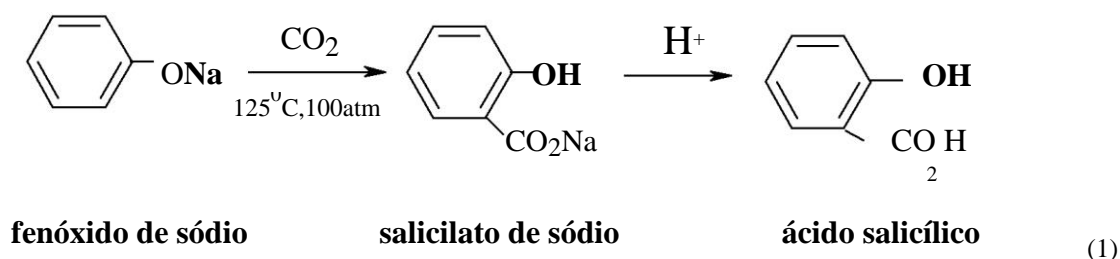
Complementarmente, o tema em análise foi aproveitado para apresentar ao aluno que cursa a disciplina Introdução à Engenharia Química, a fundamentação teórica relativa à Operação Unitária da Indústria Química mais adequada para o processo de separação estudado no experimento realizado.

## 2. INTRODUÇÃO TEÓRICA

Nos dias atuais a preocupação com o meio ambiente é uma constante no cotidiano das pessoas, fazendo parte dos princípios básicos da educação dos cidadãos. Dentro deste cenário as Faculdades Oswaldo Cruz vem desenvolvendo um trabalho inovador de recuperação e tratamento de produtos químicos obtidos em aulas experimentais. Este trabalho possui uma natureza inter-disciplinar, envolvendo o intercâmbio de informações entre professores e alunos dos diversos cursos de graduação da escola.

Dentre os diversos resíduos gerados nas aulas de laboratório foi escolhido o ácido salicílico como produto a ser tratado, por ser utilizado na síntese da aspirina pelos alunos de todos os cursos oferecidos pela instituição, que freqüentam a disciplina Química Orgânica e na preparação de produtos cosméticos medicamentosos, especificamente por alunos do curso de Farmácia na área de Farmacotécnica.

Segundo Carey (1996), o ácido salicílico é um composto chave na síntese da aspirina, é preparado, industrialmente, a partir do fenol por um processo descoberto a cerca de cem anos pelo químico alemão Herman Kolbe. Na síntese de Kolbe, o fenóxido de sódio é aquecido com dióxido de carbono sob pressão e a mistura da reação é acidificada resultando o ácido salicílico, conforme a equação (1) apresentada a seguir.



A síntese de Kolbe é um processo de equilíbrio governado pelo controle termodinâmico. A posição do equilíbrio favorece a formação da base fraca (salicilato de sódio) e o consumo de uma base forte (fenóxido de sódio). O controle termodinâmico é também o responsável pela tendência de ocorrer a substituição na posição orto em lugar da posição para. Pode-se observar na equação (1) que o ácido obtido, em maior quantidade [79%] é o ácido orto-salicílico. Além disto, o produto resultante é constituído por cristais estabilizados por ligações intramoleculares de hidrogênio, conforme mostrado na figura (1).

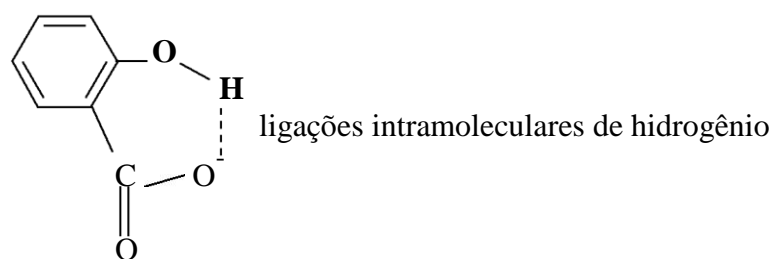
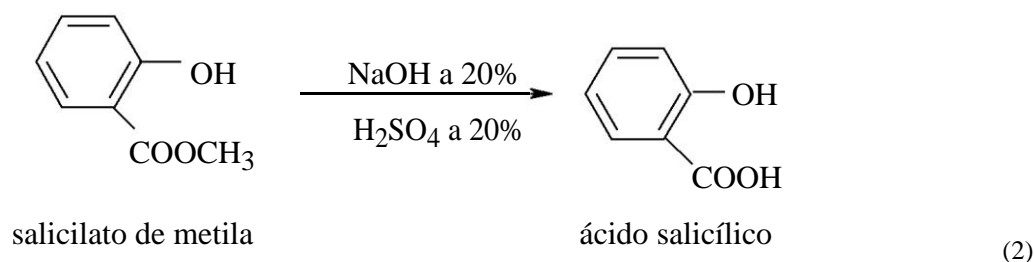


Figura 1- Ânion salicilato de sódio estabilizado por ligações de intramoleculares de Hidrogênio

Em laboratório, usa-se como método de obtenção do ácido salicílico, a hidrólise do éster salicilato de metila, conforme apresentado na equação (2) (Solomons, 2000).



É um processo quantitativo e tem o equilíbrio deslocado no sentido da formação dos produtos, porque parte-se de um reagente líquido (salicilato de metila) e obtém-se um produto sólido, o ácido salicílico. Como contaminantes deste produto, pode-se citar: o metanol, ácido sulfúrico, resíduos de sulfato de sódio e salicilato de metila, caso a hidrólise seja incompleta.

Após a obtenção e secagem do ácido salicílico utiliza-se a técnica da recristalização com a finalidade de purificar o produto obtido. Segundo Zubrich (1992), as etapas empregadas neste processo irão depender do grau de pureza desejado para o produto em questão e do comportamento deste na presença de vários solventes.

A escolha do solvente mais adequado é baseada na resposta às seguintes questões:

- ☐ o solvente deve dissolver o sólido a quente;
- ☐ o mesmo solvente não poderá dissolver o sólido a frio;
- ☐ o solvente frio deve reter sempre as impurezas dissolvidas.

Uma vez escolhido o solvente adequado é necessário, checar a cor e/ou a forma cristalina do produto puro. Isto é importante pois:

- ☐ o aparecimento de cor num composto branco, indica a presença de impurezas;
- ☐ a cor num produto colorido pode não ser uma impureza;
- ☐ uma cor estranha num produto é uma impureza.

Neste trabalho foi escolhido como solvente, a água aquecida à temperatura de ebulição (USP XXIV, 1999). Apesar da recristalização ser considerada uma técnica simples, existem alguns cuidados que devem ser observados para que os resultados sejam os melhores possíveis:

- ☐ colocar o sólido em frascos de Erlenmeyer ou Kitassato, nunca em bquer. Caso a recristalização seja feita em bquer, o sólido adere nas paredes superiores ocasionando perdas;
- ☐ adicionar um excesso de 5 a 10mL do solvente quente para garantir a total solubilização do sólido;
- ☐ se solução for levemente colorida, as impurezas estão em solução e adicionar carvão ativo, poderá contribuir para resolver o problema;
- ☐ se no líquido de dissolução da amostra estiverem presentes impurezas sólidas, torna-se necessária a filtração prévia, por gravidade, para eliminá-las;
- ☐ jamais resfriar o líquido de cristalização rapidamente. O resfriamento lento forma cristais maiores e, portanto, apresenta menor probabilidade de reter impurezas (Zubrich, 1992).

No estudo das diversas disciplinas que compõem a grade curricular dos cursos de graduação em Engenharia Química, o aluno deve identificar quais são as Operações Unitárias que podem ser utilizadas para a separação dos produtos e dos sub-produtos formados numa reação química. A escolha da Operação Unitária mais adequada é feita através da análise do princípio físico e/ou químico mais adequado, a saber: separações físico-químicas e separações mecânicas.

Dentre os processos de separação físico-química, o princípio fundamental é criar condições para que, a partir de uma fase homogênea, duas ou mais fases sejam obtidas. Assim sendo, ocorre uma transferência efetiva de massa entre as fases (McCABE, SMITH & HARRIOT, 1993). A Operação Unitária denominada Cristalização pode ser enquadrada

nesta categoria sendo freqüentemente utilizada na indústria química, especialmente quando o produto final deve ser obtido na forma sólida.

O objetivo da Cristalização é fazer com que partículas sólidas sejam formadas no seio de uma fase líquida homogênea. O princípio de funcionamento desta Operação Unitária está baseado na variação da solubilidade de sólidos em líquidos com a temperatura ou com a quantidade de solvente (HOUGEN, WATSON & RAGATZ, 1989).

A Cristalização pode ser realizada de três maneiras distintas, a saber: (a) pela separação do solvente puro por evaporação até que a solução resultante fique super-saturada e ocorra a cristalização da fase sólida propriamente dita; (b) pela separação dos cristais através da alteração da temperatura do meio de forma a obter-se condições de menor solubilidade do soluto e promover assim a separação, e (c) pela alteração da natureza do sistema, por meio da adição de um terceiro componente que mude as condições de solubilidade do soluto que se quer separar (HOUGEN, WATSON & RAGATZ, 1989).

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

Para a realização dos ensaios foram utilizados os seguintes equipamentos e materiais de laboratório: balança eletrônica marca Mettler com precisão expressa em décimos de unidades; manta aquecedora equipada com reostato marca Fisatom, balão de três bocas, funil de Büchner, Kitassato, trompa de vácuo e vidro de relógio.

No desenvolvimento do trabalho foram estudados três métodos de purificação do ácido salicílico, com a finalidade de verificar qual apresenta maior rendimento.

O primeiro método a ser estudado consistiu na pesagem de 30 amostras contendo cerca de 10 g de ácido salicílico contaminado, o qual foi colocado sobre papel de filtro existente em funil de Büchner. Este funil estava acoplado a um frasco Kitassato, que por sua vez estava interligado a um sistema de filtração que opera sob pressão reduzida do tipo trompa de vácuo. A seguir, procedeu-se ao aquecimento de 1000 mL de água destilada até a ebulição. Esta água destilada em ebulição foi, então, vertida no funil de Büchner contendo o ácido salicílico contaminado, procedendo-se a filtração do material em estudo, sob vácuo. Em seguida, o filtrado recolhido foi deixado em repouso para que ocorresse o resfriamento até a temperatura ambiente. Após a solução alcançar a temperatura ambiente, pode-se observar o acúmulo de cristais de ácido salicílico praticamente isento de contaminantes no fundo do frasco kitassato. Procedeu-se, então, a uma agitação do frasco para evitar que o ácido salicílico depositado ficasse aderente ao fundo do mesmo, seguida de nova filtração sob pressão reduzida, utilizando papel de filtro e funil de Büchner. O ácido salicílico isento de contaminantes retido sobre o papel de filtro, foi recolhido e deixado em repouso à temperatura ambiente por cinco dias. Após este período foi efetuada a pesagem.

O segundo método estudado consistiu na pesagem de 30 amostras contendo aproximadamente 10 g de ácido salicílico contaminado, o qual foi adicionado em 1000 mL de água destilada e submetido a posterior aquecimento até a temperatura de ebulição. Esta solução resultante foi vertida sobre papel de filtro existente em funil de Büchner. Este funil estava acoplado a um frasco Kitassato, que por sua vez estava interligado a um sistema de filtração que opera sob pressão reduzida do tipo trompa de vácuo. Procedeu-se à filtração do material em estudo sob vácuo, sendo o filtrado recolhido foi deixado em repouso para que ocorresse o resfriamento até a temperatura ambiente. As etapas seguintes foram idênticas àquelas empregadas no primeiro método. O ácido salicílico isento de contaminantes retido sobre o papel de filtro foi recolhido e deixado em repouso à temperatura ambiente por cinco dias, após o que este foi pesado.

O terceiro método estudado consistiu na pesagem de 30 amostras contendo uma massa aproximada de 10 g de ácido salicílico contaminado, o qual foi adicionado em 1000 mL de água residual, obtida dos processos de purificação anteriormente realizados, já saturada com ácido salicílico. As etapas seguintes foram idênticas àquelas empregadas no primeiro método. O ácido salicílico isento de contaminantes retido sobre o papel de filtro foi recolhido e deixado em repouso à temperatura ambiente por cinco dias, após o que este foi pesado.

A partir da atividade desenvolvida em laboratório, foi solicitado aos alunos da segunda série do curso de graduação em Engenharia Química que cursam a disciplina Introdução à Engenharia Química que discutissem em sala de aula os princípios físicos que poderiam ser utilizados em escala industrial para promover a separação desejada dos cristais de ácido salicílico. A atividade foi acompanhada de pesquisa bibliográfica em literatura (PERRY & CHILTON, 1980) para complementar o entendimento do aluno sobre o assunto.

### **4. RESULTADOS OBTIDOS E ESPERADOS**

Com base nos ensaios realizados em laboratório foram estudados os três métodos anteriormente citados e os resultados obtidos em cada um deles encontram-se listados na tabela 1.

Constatou-se que a aparência dos cristais variou de um método para outro. No primeiro método os cristais obtidos apresentavam aspecto volumoso, opaco e amorfo. No segundo método observou-se que os cristais apresentavam-se brilhantes, alongados e pontiagudos. No terceiro método testado pode-se constatar uma repetição das características físicas dos cristais que foram obtidos no primeiro método.

Tradicionalmente, no processo de transmissão do conhecimento teórico e/ou científico, as escolas de Engenharia dão ênfase ao procedimento de ensino. Dito de outra forma, isto quer dizer que o professor é o ponto central deste processo, uma vez que ele detém o conhecimento e julga-se, portanto, capaz de incentivar o aluno a ir em busca do mesmo.

Contudo, tem-se notado cada vez mais que o aluno precisa participar de forma significativa do processo de assimilação dos conhecimentos. Este fato nos conduz a uma revisão do processo de ensino, procurando considerar cada vez mais o envolvimento do aluno no estudo de situações e/ou de casos relacionados ao cotidiano de um engenheiro químico. Tal comportamento pedagógico caracteriza uma ênfase no procedimento de aprendizagem (MASETTO, 1992).

Aprender significa modificar o comportamento, isto é, incorporar valores e conhecimentos que permitam a tomada de decisões conscientes. O ensino, portanto, constitui-se na atividade que mobiliza as condições necessárias para que a aprendizagem ocorra.

Os recentes avanços observados na área da Educação falam-nos das condições necessárias para que o processo de aprendizagem aconteça, sendo que entre as principais encontra-se o ensino mediado por experiências significativas. (GEDRAITE, 1998). Pode-se justificar tais afirmativas tomando-se como referência os estudos desenvolvidos na área da Neurobiologia. De acordo com os mesmos, as células nervosas possuem a capacidade de modificar sua estrutura em função dos estímulos recebidos (BEATTY, 1995). No entanto, para que uma experiência seja capaz de provocar modificações plásticas nos neurônios, essa experiência precisa ser “significativa” entendendo-se por significativa a situação que se encontra inserida no campo perceptual do aluno, mobilizando seu interesse, sua atenção e seu potencial emocional. Do ponto de vista neurológico, “aprender” significa portanto, desenvolver modificações neurais que garantam as bases biológicas para as mudanças comportamentais decorrentes do processo de aprendizagem.

Sendo assim, o grande desafio pedagógico está em tornar as experiências educacionais capazes de mobilizar o potencial de aprendizagem humano. Quando o aluno percebe as relações estabelecidas entre o conteúdo ensinado e as experiências vividas, no caso as experiências pré-profissionais, estabelecem-se importantes vínculos emocionais, plenos de sentido que tornam as situações de aprendizagem dinâmicas, interessantes e profundamente significativas o que contribui de forma consistente para a consolidação da aprendizagem.

Dessa forma, a proposta de um cenário integrado em que se estabelecem vínculos significativos entre as diversas disciplinas que compõem o programa está de acordo com os mais recentes avanços da Pedagogia e tende a se constituir num importante passo para a modernização do ensino da Engenharia.

Tabela 1: Dados obtidos experimentalmente com amostras de Ácido Salicílico impuro

<i>Método</i>	<b>Média das massas de Ác. Salicílico impuro</b> (g)	<b>Média das massas de Ác. Salicílico purificado</b> (g)	<b>Rendimento do processo</b> (%)	<b>Grau de pureza</b> (%)
1	10,063	7,839	78,44	93,7
2	10,029	6,770	67,50	92,9
3	10,037	9,399	93,64	91,4

## 5. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Com base nos resultados experimentais obtidos, pode-se verificar que o terceiro método apresenta um rendimento maior. Observa-se, também, que ocorreu uma diminuição no grau de pureza do produto obtido. Este comportamento pode ser atribuído à presença de contaminantes no solvente utilizado no terceiro método. Deve-se ressaltar que estes dois resultados podem estar diretamente associados ao uso do solvente já saturado com ácido salicílico impuro, obtido de processos de purificação anteriormente praticados.

Uma avaliação mais completa e criteriosa sobre os benefícios propiciados por este trabalho será realizada numa etapa futura, quando se espera que os alunos possam ter condições de visualizar de forma sistêmica o campo de estudos das Operações Unitárias da Indústria Química.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BEATTY, J. **Principles of Behavioral Neuroscience**. California, Brown & Benchmark publishers: 1995.
- CAREY, F.A. **Organic Chemistry**. 3th.ed. USA: McGraw-Hill, 1996.
- GEDRAITE, M.C.S. **Neurociência Aplicada à Educação**. Faculdade de Educação da Universidade de São Paulo, 1998, mimeografado.
- HOUGEN, O. A., WATSON, K. M. & RAGATZ, R. A. **Princípios dos Processos Químicos**. Editora Livraria Lopes da Silva. Porto. Portugal. 1989.
- MASETTO, M. T. **Aulas Vivas**. MG Editores Associados Ltda. São Paulo, 1992. 2a Edição.

McCABE, W. L., SMITH, J. C. & HARRIOT, P. **Unit Operations of Chemical Engineering**. 5<sup>a</sup> Ed. McGraw-Hill. 1993.

PERRY, R. H. & CHILTON, C. H. **Manual de Engenharia Química**. 5<sup>a</sup> Ed. Guanaba Dois. Rio de Janeiro. 1980.

SOLOMONS, T.W.G. & FRYHLE, C.B. **Organic Chemistry**. USA: John Wiley Sons, 2000.

USP XXIV, **United States Pharmacopeia & National Formulary 2000. The Official Compendia of Standards**. USA: National Publishing Philadelphia, 1999.

ZUBRICK, J.W. **Organic Chem Lab Survival Manual**. 3th.ed. USA: John Wiley & Sons, 1992.

